

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002年2月28日 (28.02.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/16350 A1(51) 国際特許分類: C07D 401/14, A61K  
31/4709, A61P 43/00, 3/10, 13/12, 27/02305-0045 茨城県つくば市梅園2丁目5番地3 梅園スク  
エアB棟305号 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/07198

(74) 代理人: 高島 一(TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044  
大阪府大阪市中央区伏見町四丁目2番14号 藤村大和  
生命ビル Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2001年8月23日 (23.08.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

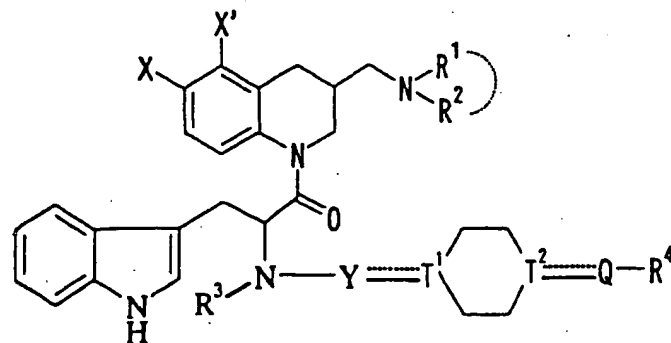
(30) 優先権データ:  
特願2000-260890 2000年8月25日 (25.08.2000) JP(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 武田薬品  
工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,  
LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町  
四丁目1番1号 Osaka (JP).(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 阿部秀範 (ABE,  
Hidenori) [JP/JP]; 〒563-0029 大阪府池田市五月丘5  
丁目1番3号 Osaka (JP). 寺内 淳 (TERAUCHI, Jun)  
[JP/US]; 15206 ペンシルバニア州 ピッツバーグ市  
5701番 センターアベニューアパート804号室 Penn-  
sylvania (US). 鈴木伸宏 (SUZUKI, Nobuhiro) [JP/JP];  
〒305-0861 茨城県つくば市大字谷田部1077番地50  
Ibaraki (JP). 竹河志郎 (TAKEKAWA, Shiro) [JP/JP]; 〒添付公開書類:  
— 国際調査報告書2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AMINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: アミン誘導体



(I)

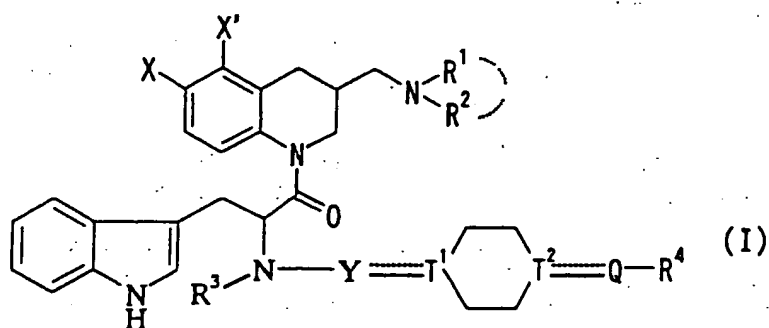
(57) Abstract: Compounds which  
exhibit an excellent effect of inhibiting  
somatostatin receptors from combining and  
are effective in the prevention and treatment  
of somatostatin-related diseases and so on,  
more particularly, compounds of the general  
formula (I) or salts thereof: (I) wherein X  
and X' may be the same or different from  
each other and are each hydrogen or the  
like; R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> may be the same or different  
from each other and are each hydrogen or  
the like; Q is a free valency or a spacer  
whose main chain has one to six atoms; Yis a free valency or CH<sub>2</sub>-Y' (wherein Y' is a free valency or a spacer whose main chain has one to five atoms); each symbol \_\_\_\_\_  
represents a single bond or a double bond; T<sup>1</sup> and T<sup>2</sup> may be the same or different from each other and are each C(R<sup>5</sup>) (wherein R<sup>5</sup>  
is hydrogen, hydroxyl, or C<sub>1-6</sub> alkyl) or N when the corresponding adjacent bond \_\_\_\_\_ is a single bond, while they are each C when  
the corresponding adjacent bond \_\_\_\_\_ is a double bond; R<sup>3</sup> is hydrogen or the like; and R<sup>4</sup> is an optionally substituted aromatic  
group or the like.

[続葉有]



## (57) 要約:

本発明は、優れたソマトスタチン受容体結合阻害作用を有し、ソマトスタチンに  
関与する疾患等の予防・治療に有効な化合物、より詳細には式



[式中、XおよびX'は同一または異なって水素原子などを；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子などを；

Qは結合手または主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；

Yは結合手または-CH<sub>2</sub>-Y'-（Y'は結合手または主鎖の原子数1ないし5のスペーサーを示す）を；

・・・は単結合または二重結合を示し；

T<sup>1</sup>およびT<sup>2</sup>は、それぞれ隣接する・・・が単結合であるとき、同一または異なって、C(R<sup>5</sup>)（R<sup>5</sup>は水素原子、ヒドロキシまたはC<sub>1-6</sub>アルキルを示す）またはNを、隣接する・・・が二重結合であるとき、Cを示し；

R<sup>3</sup>は水素原子などを；

R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基などを示す。］で表される化合物またはその塩を提供する。

## 明細書

## アミン誘導体

## 技術分野

本発明は、新規アミン誘導体に関する。さらに詳しくは、ソマトスタチン受容  
5 体結合阻害作用を有し、ソマトスタチンに関与する疾患等の予防・治療に有効な  
化合物に関する。

## 背景技術

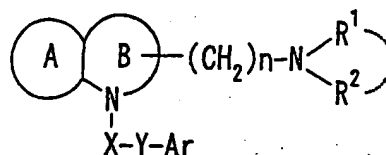
ソマトスタチン(somatostatin)は、成長ホルモン抑制因子 (somatotropin  
release inhibiting factor ; SRIF) として、1973 年に見出された。

10 また、ソマトスタチンの受容体には現在までに 5 個のサブタイプが見出され  
ており、それぞれ SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4 および SSTR5 と命名されてい  
る (Endocrinology、136 巻、3695-3697 頁、1995 年 ; Trends in  
Pharmacological Sciences、87-94 頁、18 巻、1997 年 ; Life Science、57 巻、  
1249-1265 頁、1995 年)。

15 ソマトスタチンは生体内において、種々のホルモン、増殖因子、生理活性物質  
の産生・分泌に対して抑制的に働くことが知られている。ソマトスタチンが抑制  
的に働くホルモンには、成長ホルモン (GH)、甲状腺刺激ホルモン (TSH)、  
プロラクチン、インスリン、グルカゴンなどがある。このためソマトスタチンは  
内分泌系、外分泌系、神経系などにおいて多彩な機能を有し、ソマトスタチンを  
20 標的とした医薬品の開発が進められている (Endocrinology、136 巻、3695-3697  
頁、1995 年 ; Trends in Pharmacological Sciences、87-94 頁、18 巻、1997  
年)。

ソマトスタチンに起因する疾患としては、糖尿病などの生活習慣病、中枢神経  
系疾患、免疫系疾患、ホルモン依存性腫瘍などが挙げられる。ソマトスタチンそ  
25 のもの、またはその類縁体を医薬品として開発する試みもなされており、例えば、  
ソマトスタチン受容体作動薬として知られているオクトレオタイド  
(octreotide) はホルモン性腫瘍の治療薬として市販されている。

ソマトスタチン受容体アンタゴニストまたはアゴニストとしては、例えば式



〔式中、Arは置換基を有していてもよい芳香族基；Xはメチレン、S、SO、SO<sub>2</sub>またはCO；Yは主鎖の原子数が2ないし5のスペーサー；nは1ないし

5の整数；

i) R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル、

ii) R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は一緒になって隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成、または

10 iii) R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>はB環上の構成原子と結合して-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N=とともに置換基を有していてもよいスピロ環を形成；

A環は置換基を有していてもよい芳香環；B環はさらにアルキルまたはアシルで置換されていてもよい含窒素4ないし7員非芳香環を示す。ただし、A環が置換基として式-NHCO R<sup>11</sup>（式中、R<sup>11</sup>はアルキル基、アルコキシアルキル基、

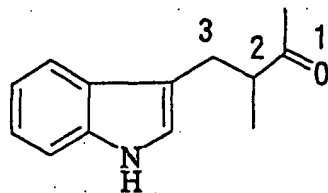
15 アルキルチオアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アリールアルキル基または式-NH R<sup>12</sup>（式中、R<sup>12</sup>はアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基またはアリールアルキル基を示す）で表される基を示す）で示される基を有する場合、XはS、SO、SO<sub>2</sub>またはCOを示す。）で表される化合物またはその塩が知られている（W  
20 099/52875）。

従来のソマトスタチンおよびその類縁体はいずれもペプチドであって、経口吸収性、体内動態等に問題があり、医薬として満足すべきものではない。従来の公知化合物とは化学構造が異なり、ソマトスタチン受容体サブタイプに対して選択的または非選択的親和性、あるいは優れたソマトスタチン受容体結合阻害作用等  
25 を有し、かつ医薬品として十分満足できる性質を有する化合物の開発が切望され

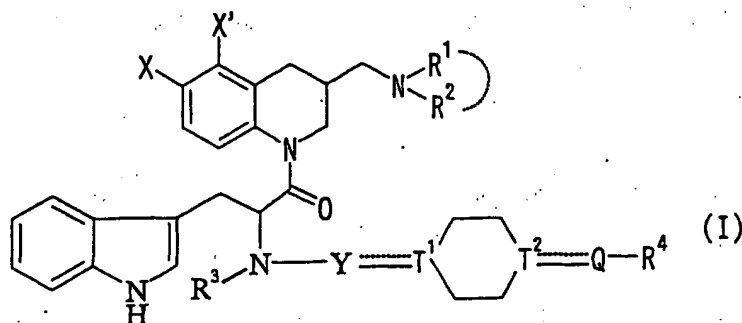
ている。

### 発明の開示

本発明者らは、ソマトスタチン受容体結合阻害作用を有する化合物につき、種々検討した結果、基：



の2位に窒素原子が置換していることに特徴がある特異な化学構造を有する新規な式



〔式中、XおよびX'は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいアミノを示し；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルキルを示すか、R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し；

Qは結合手または主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを示し；

Yは結合手または-CH<sub>2</sub>-Y'- (Y'は結合手または主鎖の原子数1ないし5のスペーサーを示す)を示し；

・・・は単結合または二重結合を示し；

T<sup>1</sup> および T<sup>2</sup> は、それぞれ隣接する・・・が単結合であるとき、同一または異なって、C (R<sup>5</sup>) (R<sup>5</sup>は水素原子、ヒドロキシまたはC<sub>1-6</sub> アルキルを示す) また

はNを、隣接する...が二重結合であるとき、Cを示し；

$R^3$  は水素原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルまたはハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルを示し；

- 5  $R^4$  は置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい  $C_{3-9}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい3ないし9員飽和複素環基、水素原子またはハロゲン原子を示す。] で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(I)と略記することもある〕を初めて合成し、この化合物(I)がその特異的な構造に基づいて予想外にも優れたソマトスタチン受容体結合阻害作用等の医薬作用を有し、毒性が低い等医薬品としての性質も優れ、医薬として十分満足できるものであることを初めて見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

- 1) 化合物(I)；
- 2) XおよびX' の一方が水素原子、フッ素原子または塩素原子、他方がフッ素原子または塩素原子；
- 15 ...が単結合； $T^1$  および  $T^2$  が、同一または異なって、CHまたはN；  
 $R^4$  が置換基を有していてもよい芳香族基である前記1) 記載の化合物；
- 3) Xがフッ素原子または塩素原子であり、X' が水素原子である前記1) 記載の化合物；
- 20 4)  $R^1$  および  $R^2$  が同一または異なってそれぞれ  $C_{1-6}$  アルキルである前記1) 記載の化合物；
- 5) Qで示される主鎖の原子数1ないし6のスペーサーが、-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>6</sup>- ( $R^6$  は水素原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル) およびハロゲン化されていてもよい2価の  $C_{1-6}$  非環式炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基である前記1) 記載の化合物；
- 25

- 6) Qが-CO-である前記1)記載の化合物；
- 7) Y<sup>2</sup>で示される主鎖の原子数1ないし5のスペーサーが、-O-、-S-、  
-CO-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>6a</sup>- (R<sup>6a</sup>は水素原子、ハロゲン化されていても  
よいC<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル、  
5 ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル) およびハロゲン化され  
ていてもよい2価のC<sub>1-6</sub>非環式炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2  
価基である前記1)記載の化合物；
- 8) Yが結合手またはC<sub>1-2</sub>アルキレンである前記1)記載の化合物；
- 9)         が単結合、T<sup>1</sup>がCH、T<sup>2</sup>がNである前記1)記載の化合物；
- 10) 10) R<sup>3</sup>が水素原子である前記1)記載の化合物；
- 11) R<sup>4</sup>が置換基を有していてもよい単環式芳香族基である前記1)記載の化  
物；
- 12) R<sup>4</sup>が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルおよび  
ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシから選ばれる置換基を1または2  
15 個有していてもよいフェニルである前記11)記載の化合物；
- 13) R<sup>4</sup>が置換基を有していてもよい縮合芳香族基である前記1)記載の化  
物；
- 14) R<sup>4</sup>が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルおよび  
ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシから選ばれる置換基を1または2  
20 個有していてもよいインドリルである前記13)記載の化合物；
- 15) 3-(インドール-3-イル)プロパノイル基のプロパノイル基における  
2位置換基の立体配置がRである前記1)記載の化合物；
- 16) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン基における3位置換基の立体配置  
がRである前記1)記載の化合物；
- 17) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン基における3位置換基の立体配置  
25 がSである前記1)記載の化合物；
- 18) Xが塩素原子、X'が水素原子；R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が同一または異なってそれ

それ  $C_{1-6}$  アルキル ; Q が  $-CO-$  ; Y が  $C_{1-2}$  アルキレン ;  $\cdots$  が単結合 ;  $T^1$  が CH、 $T^2$  が N ;  $R^3$  が水素原子 ;  $R^4$  が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルおよびハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシから選ばれた置換基を 1 または 2 個有していてもよい縮合芳香族基である前記 1) 記載の化

5 合物 ;

19) (2R)-N-[(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)メチル]-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-3-(1-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-プロパンアミン ;

10 (2R)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-3-(1-インドール-3-イル)-N-({1-[(1-メチル-1-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジニル}メチル)-1-オキソ-2-プロパンアミン ;

(2R)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-N-({1-[(5-クロロ-1-メチル-1-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジニル}メチル)-3-(1-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-プロパン  
15 アミン ;

(2R)-1-((3S)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-3-(1-インドール-3-イル)-N-({1-[(1-メチル-1-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジニル}メチル)-1-オキソ-2-プロパンアミン ; またはその塩である前記 1) 記載の化合物 ;

20 20) 化合物 (I) のプロドラッグ ;

21) 化合物 (I) またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物 ;

22) ソマトスタチン受容体結合阻害剤である前記 21) 記載の組成物 ;

23) ソマトスタチンサブタイプ 2 受容体結合阻害剤である前記 22) 記載の組成物 ;

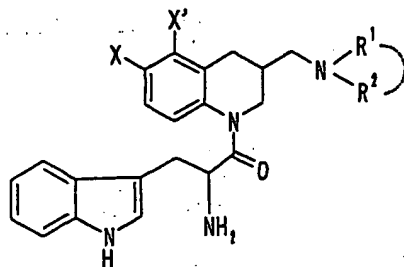
25 24) ソマトスタチン受容体作動薬である前記 21) 記載の組成物 ;

25) ソマトスタチンサブタイプ 2 受容体作動薬である前記 24) 記載の組成物 ;

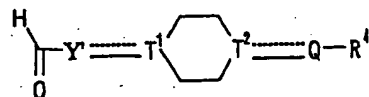


26) 糖尿病または糖尿病合併症の予防・治療薬である前記21)記載の組成物；

27) 式



5 [式中の記号は前記1)記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩と、式



[式中の記号は前記1)記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩とを反応させ、さらに、

10 i)  $R^3$  がハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルである場合、式： $R^{3b}CHO$

[式中、 $R^{3b}$  は水素原子またはハロゲン化されていてもよい  $C_{1-5}$  アルキルを示す]で表される化合物を、

ii)  $R^3$  がハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルまたはハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルである場合、式： $R^{3a}-OH$  [式中、

15  $R^{3a}$  はハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルまたはハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルを示す]で表される化合物またはその反応性誘導体を、それぞれ反応させることを特徴とする化合物(I)の製造方法；

28) ソマトスタチン受容体結合阻害剤を製造するための、化合物(I)またはそのプロドラッグの使用；

29) 哺乳動物に化合物(I)またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるソマトスタチン受容体結合阻害方法；

30) 糖尿病または糖尿病合併症の予防・治療薬を製造するための、化合物 (I) またはそのプロドラッグの使用;

31) 哺乳動物に化合物 (I) またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病または糖尿病合併症の予防または治療方法; などに関する。

#### 発明の詳細な説明

一般式 (I) 中、X および X' は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいアミノを示す。

ここで、「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。なかでも、フッ素、塩素が好ましい。

「置換基を有していてもよいアミノ」における「置換基」としては、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル、ホルミル、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニル、C<sub>1-6</sub> アルコキシ-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニルなどが挙げられる。

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル」としては、後述の R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> とが隣接する窒素原子とともに形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニル」、「C<sub>1-6</sub> アルコキシ-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル」としては、後述の R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> で示される「置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

一般式 (I) 中、X および X' が、同一または異なって水素原子、フッ素原子または塩素原子を示し、X および X' の少なくとも一方がフッ素原子または塩素原子を示す場合が好ましい。なかでも、X がフッ素原子または塩素原子であり、X' が水素原子である場合が好ましい。

一般式 (I) 中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> で示される「置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル」における「C<sub>1-6</sub> アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピ

ル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。なかでもメチル、エチル、プロピルなどが好ましい。

該「置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル」における「置換基」としては、  
5 例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど）、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど）、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロボキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、モノ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）、ジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボキサミド、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボキサミド（例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロボキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど）、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど）、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど）、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロボキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど）、モノ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど）、ジ- $C_{1-6}$  アルキ

ルーカルバモイルオキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど）、置換基を有していてもよい芳香族基などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

- 5 前記「ハロゲン化されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）などが挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4,4-ジクロロシクロヘキシル、2,2,3,3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシルなどが挙げられる。
- 10

- 前記「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、
- 15 プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシなど）などが挙げられる。具体例としては、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

- 20 前記「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなど）などが挙げられる。具体例としては、例えばメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。
- 25

前記「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル」としては、例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなど）などが挙げられる。具体例としては、例えば、アセチル、モノクロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル」としては、例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルなど）などが挙げられる。具体例としては、例えばメチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4,4,4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボキサミド」としては、例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボキサミド（例、アセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなど）などが挙げられる。具体例としては、例えばアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい芳香族基」としては、後述の  $R^4$  で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」として例示したものが用いられる。

$R^1$  と  $R^2$  とが隣接する窒素原子とともに形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少

なくとも 1 個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子をさらに含んでもよい 3 ないし 8 員含窒素複素環が挙げられる。具体例としては、例えば、アジリジン、アゼチジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、ヘキサヒドロピリミジン、1,4-ジアゼパン、およびこれらの不飽和環状アミン（例、1,2,5,6-テトラヒドロピリジンなど）などが挙げられる。なかでもモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジンなどが好ましい。

該「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」としては、例えば、オキソ、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール、置換基を有していてもよい  $C_{7-19}$  アラルキル、置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール-カルボニル、置換基を有していてもよい 5 ないし 10 員芳香族複素環基などが挙げられる。置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。また、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

前記「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル」としては、例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオ

ロヘキシルなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル」としては、前記「置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール」における「 $C_{6-14}$  アリール」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンズリルなどが挙げられる。なかでも、フェニルなどが好ましい。

「置換基を有していてもよい  $C_{7-19}$  アラルキル」における「 $C_{7-19}$  アラルキル」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなどが挙げられる。なかでもベンジルなどが好ましい。

「置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール-カルボニル」における「 $C_{6-14}$  アリール-カルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどが挙げられる。

「置換基を有していてもよい 5 ないし 10 員芳香族複素環基」における「5 ないし 10 員芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 または 2 種、好ましくは、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員の(単環式または 2 環式)芳香族複素環基が挙げられる。具体的には、例えば、2-または 3-チエニル；2-, 3-または 4-ピリジル；2-または 3-フリル；2-, 4-または 5-チアゾリル；2-, 4-または 5-オキサゾリル；1-, 3-または 4-ピラゾリル；2-ピラジニル；2-, 4-または 5-ピリミジニル；1-, 2-または 3-ピロリル；1-, 2-または 4-イミダゾリル；3-または 4-ピリダジニル；3-イソチアゾリル；3-イソオキサゾリル；1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；1,2,4-オキサジアゾール-3-イル；2-, 3-, 4-, 5-または 8-キノリル；1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-または 8-イソ

キノリル；1-,2-,3-,4-,5-,6-または7-インドリル；1-,2-,4-または5-イソインドリル；1-,5-または6-フタラジニル；2-,3-または5-キノキサリニル；2-,3-,4-,5-または6-ベンゾフラニル；2-,4-,5-または6-ベンゾチアゾリル；1-,2-,4-,5-または6-ベンズイミダゾリルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール」、「置換基を有していてもよい  $C_{7-19}$  アラルキル」、「置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール-カルボニル」および「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど）、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど）、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、モノ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）、ジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボキサミド、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボキサミド（例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど）、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニ



- ルアミノなど)、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルオキシ (例、アセトキシ、プロパノ  
 イルオキシなど)、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニルオキシ (例、メトキシカルボニ  
 ルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロボキシカルボニルオキシ、ブトキシ  
 カルボニルオキシなど)、モノ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイルオキシ (例、メチ  
 5 ルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- $C_{1-6}$  アルキル-  
 カルバモイルオキシ (例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイル  
 オキシなど) などが挙げられる。置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好まし  
 くは 1 ないし 3 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっ  
 ても異なっているもよい。
- 10 ここで、「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル」としては、前記「置  
 換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」として例示したもの  
 が用いられる。

- 「ハロゲン化されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルキル」、「ハロゲン化されて  
 いてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチ  
 15 オ」、「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル」、「ハロゲ  
 ン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル」、「ハロゲン化されていても  
 よい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボキサミド」としては、前記「置換基を有していても  
 よい  $C_{1-6}$  アルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

- $R^1$  および  $R^2$  は、同一または異なって、好ましくは、 $C_{1-6}$  アルキル；さらに好  
 20 ましくは、メチル、エチル、プロピル；特に好ましくはメチルである。

一般式 (I) 中、Q で示される「主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサー」とは、  
 主鎖の原子が 1 ないし 6 個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子  
 数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。

- 「主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサー」としては、例えば -O-、-S-、  
 25 -CO-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>6</sup>- ( $R^6$  は水素原子、ハロゲン化されていてもよ  
 い  $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル、ハ  
 ロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル) およびハロゲン化されて

いてもよい 2 価の  $C_{1-6}$  非環式炭化水素基から選ばれる 1 ないし 3 個からなる 2 価基などが挙げられる。

ここで、「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル」としては、前記「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよい 2 価の  $C_{1-6}$  非環式炭化水素基」における「2 価の  $C_{1-6}$  非環式炭化水素基」としては、例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）をそれぞれ有していてもよい

(1)  $C_{1-6}$  アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CF_3)-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-(CF_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2 C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3 C(CH_3)_2-$  など）；

(2)  $C_{2-6}$  アルケニレン（例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CF=CH-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$  など）；

(3)  $C_{2-6}$  アルキニレン、（例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$  など）などが挙げられる。

該「主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサー」の好適な例としては、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CF_3)-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-(CF_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2 C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3 C(CH_3)_2-$  など）；

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニレン (例えば、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  など) ;

5 (3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニレン (例えば、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  など) ;

(4)  $-(\text{CH}_2)_{w1}\text{O}(\text{CH}_2)_{w2}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{w1}\text{S}(\text{CH}_2)_{w2}-$ 、  
 $-(\text{CH}_2)_{w1}\text{CO}(\text{CH}_2)_{w2}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{w1}\text{SO}(\text{CH}_2)_{w2}-$ 、  
 $-(\text{CH}_2)_{w1}\text{SO}_2(\text{CH}_2)_{w2}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{w1}\text{NR}^6(\text{CH}_2)_{w2}-$  ;

10 (5)  $-(\text{CH}_2)_{w3}\text{CONR}^6(\text{CH}_2)_{w4}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{w3}\text{NR}^6\text{CO}(\text{CH}_2)_{w4}-$ 、  
 $-(\text{CH}_2)_{w3}\text{SO}_2\text{NR}^6(\text{CH}_2)_{w4}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{w3}\text{NR}^6\text{SO}_2(\text{CH}_2)_{w4}-$ 、  
 $-(\text{CH}_2)_{w3}\text{COO}(\text{CH}_2)_{w4}-$  ;

(6)  $-(\text{CH}_2)_{w5}\text{NR}^6\text{CONR}^{6b}(\text{CH}_2)_{w6}-$  ;

( $R^6$  は前記と同意義を ;  $R^{6b}$  は  $R^6$  と同意義を ;  $w1$  および  $w2$  は 0 ないし 5 の整数  
 15 を、かつ  $w1+w2$  が 0 ないし 5 を ;  $w3$  および  $w4$  は 0 ないし 4 の整数を、かつ  $w3+w4$  が 0 ないし 4 を ;  $w5$  および  $w6$  は 0 ないし 3 の整数を、かつ  $w5+w6$  が 0 ないし 3 を示す) などが挙げられる。

Q で示される「主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサー」は、好ましくは  $C_{1-2}$  アルキレン (例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$  など)、 $-(\text{CH}_2)_{w1}\text{CO}(\text{CH}_2)_{w2}-$ 、  
 20  $(\text{CH}_2)_{w3}\text{COO}(\text{CH}_2)_{w4}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{w3}\text{NR}^6\text{CO}(\text{CH}_2)_{w4}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{w1}\text{SO}_2(\text{CH}_2)_{w2}-$  (記号は前記と同意義) ; さらに好ましくは  $-(\text{CH}_2)_{w1}\text{CO}(\text{CH}_2)_{w2}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{w3}\text{COO}(\text{CH}_2)_{w4}-$  (記号は前記と同意義) などである。

Q は、好ましくは結合手、 $C_{1-2}$  アルキレン (例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$  など)、 $-(\text{CH}_2)_{w1}\text{CO}(\text{CH}_2)_{w2}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{w3}\text{COO}(\text{CH}_2)_{w4}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{w3}\text{NR}^6\text{CO}(\text{CH}_2)_{w4}-$ 、  
 25  $-(\text{CH}_2)_{w1}\text{SO}_2(\text{CH}_2)_{w2}-$  (記号は前記と同意義) ; さらに好ましくは結合手、 $-(\text{CH}_2)_{w1}\text{CO}(\text{CH}_2)_{w2}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{w3}\text{COO}(\text{CH}_2)_{w4}-$  (記号は前記と同意義) などであり、とりわけ  $-\text{CO}-$  が好ましい。

一般式 (I) 中、Y は結合手または  $-\text{CH}_2-\text{Y}'-$  ( $\text{Y}'$  は結合手または主鎖の原子数 1 ないし 5 のスペーサーを示す) を示す。

ここで、 $\text{Y}'$  で示される「主鎖の原子数 1 ないし 5 のスペーサー」としては、前記 Q で示される「主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサー」のうち、主鎖の原子が 1 ないし 5 個のスペーサーが挙げられる。

「主鎖の原子数 1 ないし 5 のスペーサー」としては、例えば  $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{6a}-$  ( $\text{R}^{6a}$  は前記  $\text{R}^6$  と同意義) およびハロゲン化されていてよい 2 価の  $\text{C}_{1-5}$  非環式炭化水素基から選ばれる 1 ないし 3 個からなる 2 価基などが挙げられる。

10 該「主鎖の原子数 1 ないし 5 のスペーサー」の好適な例としては、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有していてもよい  $\text{C}_{1-5}$  アルキレン (例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3))_2-$ 、 $-(\text{CF}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$  など) ;

15 (2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有していてもよい  $\text{C}_{2-5}$  アルケニレン (例えば、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  など) ;

(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有していてもよい  $\text{C}_{2-5}$  アルキニレン (例えば、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  など) ;

20 (4)  $-(\text{CH}_2)_{w7}\text{O}(\text{CH}_2)_{w8}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{w7}\text{S}(\text{CH}_2)_{w8}-$ 、  
 $-(\text{CH}_2)_{w7}\text{CO}(\text{CH}_2)_{w8}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{w7}\text{SO}(\text{CH}_2)_{w8}-$ 、  
 $-(\text{CH}_2)_{w7}\text{SO}_2(\text{CH}_2)_{w8}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{w7}\text{NR}^{6a}(\text{CH}_2)_{w8}-$  ;

(5)  $-(\text{CH}_2)_{w9}\text{CONR}^{6a}(\text{CH}_2)_{w10}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{w9}\text{NR}^{6a}\text{CO}(\text{CH}_2)_{w10}-$ 、  
 $-(\text{CH}_2)_{w9}\text{SO}_2\text{NR}^{6a}(\text{CH}_2)_{w10}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{w9}\text{NR}^{6a}\text{SO}_2(\text{CH}_2)_{w10}-$ 、  
 $-(\text{CH}_2)_{w9}\text{COO}(\text{CH}_2)_{w10}-$  ;

(6)  $-(\text{CH}_2)_{w11}\text{NR}^{6a}\text{CONR}^{6c}(\text{CH}_2)_{w12}-$  ;

( $R^{6a}$ は前記と同意義を； $R^{6c}$ は前記  $R^6$  と同意義を； $w7$  および  $w8$  は0ないし4の整数を、かつ  $w7+w8$  が0ないし4を； $w9$  および  $w10$  は0ないし3の整数を、かつ  $w9+w10$  が0ないし3を； $w11$  および  $w12$  は0ないし2の整数を、かつ  $w11+w12$  が0ないし2を示す) などが挙げられる。

- 5  $Y'$  で示される「主鎖の原子数1ないし5のスペーサー」は、好ましくは  $C_{1-2}$  アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$  など）； $-(CH_2)_{w7}O(CH_2)_{w8}-$ ； $-(CH_2)_{w7}S(CH_2)_{w8}-$ （記号は前記と同意義）などである。

$Y'$  は、好ましくは結合手、 $C_{1-2}$  アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$  など）などである。

- 10  $Y$  は、好ましくは結合手、 $C_{1-2}$  アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$  など）、 $-CH_2O-$  などであり、さらに好ましくは結合手または  $C_{1-2}$  アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$  など）、特に好ましくは  $-CH_2-$  である。

一般式 (I) 中、 $\cdot\cdot\cdot$  は、単結合または二重結合を示すが、とりわけ単結合が好ましい。

- 15 一般式 (I) 中、 $T^1$  および  $T^2$  は、それぞれ隣接する  $\cdot\cdot\cdot$  が単結合であるとき、同一または異なって、 $C(R^5)$ （ $R^5$  は水素原子、ヒドロキシまたは  $C_{1-6}$  アルキルを示す）または  $N$  を、隣接する  $\cdot\cdot\cdot$  が二重結合であるとき、 $C$  を示す。

$R^5$  で示される「 $C_{1-6}$  アルキル」としては、前記  $R^1$  および  $R^2$  で示される「置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル」において例示したものが用いられる。

- 20  $R^5$  は、好ましくは水素原子である。

一般式 (I) 中、 $\cdot\cdot\cdot$  が単結合、 $T^1$  および  $T^2$  が、同一または異なって、 $C$ 、 $H$  または  $N$  である場合が好ましい。なかでも、 $T^1$  が  $CH$ 、 $T^2$  が  $N$  である場合が好ましい。

- 25 一般式 (I) 中、 $R^3$  で示される「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル」としては、前記  $R^1$  と  $R^2$  とが隣接する窒素原子とともに形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」として例示したものが用いられる。

$R^3$  で示される「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル」および「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル」としては、前記  $R^1$  および  $R^2$  で示される「置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

- 5 該「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル」は、好ましくはアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなどであり、なかでもアセチルなどが好ましい。

- 該「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル」は、好ましくはメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスル  
10 ホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルなどであり、なかでもメタンスルホニル、エタンスルホニルなどが好ましい。

$R^3$  は、好ましくは水素原子である。

- 一般式 (I) 中、 $R^4$  で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」における「芳香族基」としては、例えば、単環式芳香族基、縮合芳香族基、環集合芳香  
15 族基などが挙げられる。

該単環式芳香族基としては、単環式芳香環から任意の 1 個の水素原子を除いてできる 1 価基が挙げられる。該「単環式芳香環」としては、例えばベンゼン環、5 または 6 員芳香族複素環が挙げられる。

- 「5 または 6 員芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、  
20 硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子 1 個以上 (例えば、1~3 個) を含む 5 または 6 員芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾ  
25 ール、1,3,4-チアジアゾール、フラザンなどが挙げられる。

「単環式芳香族基」の具体例としては、フェニル、2-または 3-チエニル、2-または 3-フリル、2-, 3-または 4-ピリジル、2-, 4-または 5-チアゾリ

ル、2-,4-または 5-オキサゾリル、3-または 4-ピラゾリル、2-ピラジニ  
ル、2-,4-または 5-ピリミジニル、1-,2-または 3-ピロリル、1-,2-ま  
たは 4-イミダゾリル、3-または 4-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-  
イソオキサゾリル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾ  
ール-3-イルなどが挙げられる。

「縮合芳香族基」としては、縮合多環式(好ましくは 2 ないし 4 環式、好まし  
くは 2 または 3 環式)芳香環から任意の 1 個の水素原子を除いてできる 1 価基が  
挙げられる。該「縮合多環式芳香環」としては、縮合多環式芳香族炭化水素、縮  
合多環式芳香族複素環などが挙げられる。

- 10 該「縮合多環式芳香族炭化水素」としては、例えば、炭素数 9 ないし 14 個の  
縮合多環式(2 または 3 環式)芳香族炭化水素(例、ナフタレン、インデン、フル  
オレン、アントラセンなど)などが挙げられる。

- 該「縮合多環式芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、  
硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 個以上(例えば、1~4 個)  
15 を含む 9 ないし 14 員、好ましくは 9 または 10 員の縮合多環式芳香族複素環な  
どが挙げられる。該「縮合多環式芳香族複素環」の具体例としては、ベンゾフラ  
ン、ベンゾチオフェン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチア  
ゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、イソキノリン、  
キノリン、インドール、キノキサリン、フェナントリジン、フェノチアジン、フ  
20 エノキサジン、フタラジン、ナフチリジン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾ  
ール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、フタルイミドなどが挙げられ  
る。

- 「縮合芳香族基」の具体例としては、1-ナフチル；2-ナフチル；2-,3-,4  
-,5-または 8-キノリル；1-,3-,4-,5-,6-,7-または 8-イソキノリ  
25 ル；1-,2-,3-,4-,5-,6-または 7-インドリル；1-,2-,4-または 5-イ  
ソインドリル；1-,5-または 6-フタラジニル；2-,3-または 5-キノキサリ  
ニル；2-,3-,4-,5-または 6-ベンゾチエニル；2-,3-,4-,5-または 6-

ベンゾフラニル；2-,4-,5-または6-ベンゾチアゾリル；1-,2-,4-,5-または6-ベンズイミダゾリルなどが挙げられる。

「環集合芳香族基」は、2個以上(好ましくは2または3個)の芳香環が単結合で直結していて、環を直結している結合の数が環系の数より1個少ない芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基を意味する。

該芳香環集合体としては、例えば、炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素(例、ベンゼン環、ナフタレン環など)および5ないし10員(好ましくは5または6員)芳香族複素環から選ばれる2または3個(好ましくは2個)で形成される芳香環集合体などが挙げられる。

10 芳香環集合体の好ましい例としては、例えばベンゼン、ナフタレン、ピリジン、ピリミジン、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾールおよびベンゾフランから選ばれる  
15 2または3個の芳香環からなる芳香環集合体が挙げられる。

「環集合芳香族基」の具体例としては、2-,3-または4-ビフェニリル；3-(1-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(2-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(2-ベンゾフラニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(2-ベンズオキサゾリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(3-インドリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(2-インドリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；4-フェニルチアゾール-2-イル；4-(2-ベンゾフラニル)チアゾール-2-イル；4-フェニル-1,3-オキサゾール-5-イル；5-フェニル-イソチアゾール-4-イル；5-フェニルオキサゾール-2-イル；4-(2-チエニル)フェニル；4-(3-チエニル)フェニル；3-(3-ピリジル)フェニル；4-(3-ピリジル)フェニル；6-フェニル-3-ピリジル；5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル；4-(2-ナフチル)フェニル；4-



(2-ベンゾフラニル)フェニル; 4,4'-テルフェニルなどが挙げられる。

前記した「芳香族基」のなかでも、「単環式芳香族基」および「縮合芳香族基」が好ましい。

該「単環式芳香族基」は、好ましくはフェニル、2-または3-チエニル、2-、3-または4-ピリジルである。

該「縮合芳香族基」は、好ましくは縮合多環式芳香族複素環基、さらに好ましくは2-ベンゾチエニル、2-ベンゾフラニル、インドール-2-イル、インドール-3-イルである。

R<sup>4</sup>で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」としては、例えばオキシ、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>6-14</sub>アリールオキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル（例、フェノキシメチルなど）、C<sub>1-6</sub>アルキル-C<sub>6-14</sub>アリール-C<sub>2-6</sub>アルケニル（例、メチルフェニルエテニルなど）、ハロゲン化されていてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルキル、置換基を有していてもよいC<sub>7-19</sub>アラルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ、ヒドロキシ、置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリールオキシ、置換基を有していてもよいC<sub>7-19</sub>アラルキルオキシ、アミノ、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど）、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど）、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが挙げられる。

R<sup>4</sup>で示される「芳香族基」は、上記置換基を、芳香族基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。また、置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル」、「置換基を有していてもよ

い  $C_{7-19}$  アラルキル」としては、前記「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ」としては、前記「置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

前記「置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリールオキシ」における「 $C_{6-14}$  アリールオキシ」としては、例えば、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなどが挙げられる。

10 前記「置換基を有していてもよい  $C_{7-19}$  アラルキルオキシ」における「 $C_{7-19}$  アラルキルオキシ」としては、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ジフェニルメチルオキシ、トリフェニルメチルオキシ、1-ナフチルメチルオキシ、2-ナフチルメチルオキシ、2,2-ジフェニルエチルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ、4-フェニルブチルオキシ、5-フェニルペンチルオキシなどが挙げ  
15 られる。

これら「置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリールオキシ」、「置換基を有していてもよい  $C_{7-19}$  アラルキルオキシ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3  
20 個である。また、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっているもよい。

前記「置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員飽和環状アミノ」における「5 ないし 7 員飽和環状アミノ」としては、例えば、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イルなどが挙げられる。

25 該「5 ないし 7 員飽和環状アミノ」は、ベンゼン環と縮合していてもよい。

該「置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員飽和環状アミノ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置

換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。また、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

前記「アシル」としては、例えば、式： $-CO-R^7$ 、 $-CO-OR^7$ 、 $-CO-NR^7R^8$ 、  
5  $-CS-NR^7R^8$ 、 $-SO_2-R^{7a}$ 、 $-SO-R^{7a}$ 、 $-SO_2-NR^7R^8$ 〔式中、 $R^7$  は(i) 水素原子、  
(ii) 置換基を有していてもよい炭化水素基、または(iii) 置換基を有していてもよい複素環基； $R^{7a}$  は(i) 置換基を有していてもよい炭化水素基、または(ii) 置換基を有していてもよい複素環基； $R^8$  は水素原子または  $C_{1-6}$  アルキルを示し； $R^7$  と  $R^8$  とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複  
10 素環を形成していてもよい〕で表されるアシルなどが挙げられる。

$R^7$  または  $R^{7a}$  で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、鎖状または環状炭化水素基（例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキルなど）などが挙げられる。このうち、以下のような炭素数 1 ないし 19 個の鎖状または環状炭  
15 化水素基などが好ましい。

- a)  $C_{1-6}$  アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）；
- b)  $C_{2-6}$  アルケニル（例えば、ビニル、アリル、イソプロベニル、2-ブテニルなど）；
- 20 c)  $C_{2-6}$  アルキニル（例えば、エチニル、プロパルギル、2-ブチニルなど）；
- d)  $C_{3-6}$  シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）、該  $C_{3-6}$  シクロアルキルは、1 個のベンゼン環と縮合していてもよい；
- e)  $C_{6-14}$  アリール（例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデ  
25 ニル、2-アンスリルなど）、好ましくはフェニル；
- f)  $C_{7-19}$  アラルキル（例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエ

チル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなど)、好ましくはベンジル。

「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 $C_{1-3}$  アルキレンジ  
5 オキシ (例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハ  
ロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$   
アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ (例、メチルア  
ミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノな  
ど)、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロ  
10 ピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、置換基を有してい  
てもよい 5 ないし 7 員飽和環状アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、  
チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル、  
 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、  
プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、 $C_{6-14}$  アリール-カ  
15 ルボニル (例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど)、5 ないし 6  
員複素環カルボニル (例、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイル、3-  
テノイル、2-フロイル、3-フロイル、モルホリノカルボニル、ピペリジノ  
カルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニルなど)、 $C_{6-14}$  アリールオキシ-カ  
ルボニル (例、フェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2  
20 -ナフチルオキシカルボニルなど)、 $C_{7-19}$  アラルキルオキシ-カルボニル (例、  
ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、ジフェニルメチルオ  
キシカルボニル、トリフェニルメチルオキシカルボニル、1-ナフチルメチルオ  
キシカルボニル、2-ナフチルメチルオキシカルボニル、2,2-ジフェニルエチ  
ルオキシカルボニル、3-フェニルプロピルオキシカルボニル、4-フェニルブ  
25 チルオキシカルボニル、5-フェニルペンチルオキシカルボニルなど)、モノ-  
 $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルな  
ど)、ジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチル

カルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、 $C_{6-14}$  アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイルなど)、5 ないし 6 員複素環カルバモイル (例、モルホリノカルバモイル、ピペリジノカルバモイル、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$  アリールスルホニル (例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなど)、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボキサミド、 $C_{6-14}$  アリール-カルボキサミド (例、フェニルカルボキサミド、ナフチルカルボキサミドなど)、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボキサミド (例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルオキシ (例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、 $C_{6-14}$  アリール-カルボニルオキシ (例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシなど)、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイルオキシ (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイルオキシ (例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、 $C_{6-14}$  アリール-カルバモイルオキシ (例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなど)、5 ないし 6 員複素環カルボニルオキシ (例、ニコチノイルオキシなど)、 $C_{6-14}$  アリールオキシ (例、フェノキシ、ナフトキシなど) などが挙げられる。置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

ここで、「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ」、「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アル

キルーカルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル」、「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルーカルボキサミド」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

- 5 「置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員飽和環状アミノ」としては、前記「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

- $R^7$  または  $R^{7a}$  で示される「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 または 2 種、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 14 員（単環、2 環または 3 環式）複素環、好ましくは(i) 芳香族複素環、(ii) 5 ないし 10 員非芳香族複素環または(iii) 7 ないし 10 員複素架橋環から任意の 1 個の水素原子を除いてできる 1 価基などが挙げられる。

- ここで、「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子 1 個以上（例えば、1 ないし 4 個）を含む 5 ないし 14 員、好ましくは 5 ないし 10 員の芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、フラザン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、フェノキサチン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジンフェノチアジン、フェノキサジン、フタルイミドなどの芳香族複素環、またはこれらの環（好ましくは単環）が 1 ないし複数個

(好ましくは 1 または 2 個) の芳香環 (例、ベンゼン環等) と縮合して形成された環などが挙げられる。

「5 ないし 10 員非芳香族複素環」としては、例えば、2-または 3-ピロリン、ピロリジン、2-または 3-イミダゾリン、2-オキサゾリン、オキサゾリジン、  
5 2-または 3-ピラゾリン、ピラゾリジン、2-チアゾリン、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサメチレンイミン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。

「7 ないし 10 員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンなどが挙げられる。

該「複素環基」は、好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 または 2 種、好ましくは、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員の (単環式または 2 環式) 複素環基である。具体的には、例えば、2-または 3-チエニル; 2-, 3-または 4-ピリジル; 2-または 3-フリル; 2-, 4-または 5-チアゾリル; 2-, 4-または 5-オキサゾリル; 1-, 3-または 4-ピラゾリル; 2-ピラジニル; 2-, 4-または 5-ピリミジニル; 1-, 2-または 3-ピロリル; 1-, 2-または 4-イミダゾリル; 3-または 4-ピリダジニル; 3-イソチアゾリル; 3-イソオキサゾリル; 1,2,4-オキサジアゾール-5-イル; 1,2,4-オキサジアゾール-3-イル; 2-, 3-, 4-, 5-または 8-キノリル; 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-または 8-イソキノリル; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-または 7-インドリル; 1-, 2-, 4-または 5-イソインドリル; 1-, 5-または 6-フタラジニル; 2-, 3-または 5-キノキサリニル; 2-, 3-, 4-, 5-または 6-ベンゾフラニル; 2-, 3-, 4-, 5-または 6-ベンゾチエニル; 2-, 4-, 5-または 6-ベンゾチアゾリル; 1-, 2-, 4-, 5-または 6-ベンズイミダゾリルなどの芳香族複素環基; 例えば、1-, 2-または 3-ピロリジニル; 1-, 2-, 4-または 5-イミダゾリジニル; 2-または 4-イミダゾリニル; 2-, 3-または 4-ピラゾリジニル; ピペリジノ; 2-, 3-または 4-ピペリジル; 1-または 2-ピペラジニル; モルホリノ; チオモルホリノなどの非芳香族複素環基などが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい複素環基」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっ  
5 ていてもよい。

$R^8$ で示される「 $C_{1-6}$  アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

$R^7$ と $R^8$ とが隣接する窒素原子とともに形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」としては、前記  $R^1$ と $R^2$ とが形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」と同様のものが用いられる。  
10

該「アシル」は、好ましくは、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル (例、アセチルなど)、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロ  
15 ボキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール-カルボニル (例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど)、置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリールオキシ-カルボニル (例、フェノキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよい  $C_{7-19}$  アラルキルオキシ-カルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル  
20 など)、置換基を有していてもよい 5 ないし 6 員複素環カルボニル (例、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイル、3-テノイル、2-フロイル、3-フロイル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニルなど)、モノ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル (例、ジ  
25 メチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなど)、置換基



- を有していてもよい 5 ないし 6 員複素環カルバモイル (例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル (例、メチルスルホニルなど)、置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリールスルホニル、スルファモイルなどである。なかでも、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル、置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール-カルボニル、置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリールスルホニル (例、ベンゼンスルホニル、1-ナフタレンスルホニル、2-ナフタレンスルホニルなど) などが好ましい。
- 10    なお、「置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール-カルボニル」、「置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリールオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよい  $C_{7-19}$  アラルキルオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよい 5 ないし 6 員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール-カルバモイル」、「置換基を有していてもよい 5 ないし 6 員複素環カルバモイル」、「置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリールスルホニル」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。また、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。
- 20    前記「アシルアミノ」としては、例えば、前記「アシル」で 1 ないし 2 個置換されたアミノが挙げられ、好ましくは、式： $-NR^9-COR^{10}$ 、 $-NR^9-COOR^{10a}$ 、 $-NR^9-SO_2R^{10a}$ 、 $-NR^9-CONR^{10a}R^{10b}$  [式中、 $R^9$  は水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル； $R^{10}$  は前記  $R^7$  と同意義； $R^{10a}$  は前記  $R^{7a}$  と同意義； $R^{10b}$  は  $R^8$  と同意義を示す] で表されるアシルアミノなどが挙げられる。
- 25     $R^9$  で示される「 $C_{1-6}$  アルキル」としては、前記  $R^8$  で示される「 $C_{1-6}$  アルキル」と同様のものが挙げられる。

該「アシルアミノ」は、好ましくは、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていて

もよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボキサミド (例、アセチルアミノ)、置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール-カルボキサミド (例、フェニルカルボキサミド、ナフチルカルボキサミドなど)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボキサミド (例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど) などである。

なお、「置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール-カルボキサミド」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。また、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

前記「アシルオキシ」としては、例えば、前記「アシル」1 個で置換されたオキシが挙げられ、好ましくは、式： $-O-COR^{11}$ 、 $-O-COOR^{11}$ 、 $-O-CONHR^{11}$ 〔式中、 $R^{11}$  は前記  $R^7$  と同意義を示す〕で表されるアシルオキシなどが挙げられる。

該「アシルオキシ」は、好ましくは、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルオキシ (例、アセトキシ、プロパノイルオキシ、イソブタノイルオキシ、ヒバロイルオキシなど)、置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール-カルボニルオキシ (例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシなど)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、トリフルオロメトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイルオキシ (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイルオキシ (例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール-カルバモイルオキシ (例、フェニルカルバモイルオキシ

シ、ナフチルカルバモイルオキシなど)、ニコチノイルオキシなどである。

なお、「置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール-カルボニルオキシ」、  
「置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール-カルバモイルオキシ」における  
「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール」におけ  
5 る「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば 1 ない  
し 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。また、置換基数が 2 個以上の場合、  
各置換基は同一であっても異なってもよい。

$R^4$  で示される「置換基を有していてもよい  $C_{3-9}$  シクロアルキル基」における  
「 $C_{3-9}$  シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シ  
10 クロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニ  
ルなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい  $C_{3-9}$  シクロアルキル基」における「置換基」  
としては、例えばオキシ、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲ  
ン原子、 $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよ  
15 い  $C_{3-6}$  シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロゲ  
ン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$  ア  
ルキルアミノ、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、  
チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル、  
 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル、モノ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル、ジ- $C_{1-6}$  ア  
20 ルキル-カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、  
ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボキサミド、  
 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボキサミド、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキ  
ル-カルボニルオキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- $C_{1-6}$  アルキ  
ル-カルバモイルオキシ、ジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイルオキシなどが挙げら  
25 れる。

前記「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル」としては、前記  $R^1$  と  $R^2$  と  
が隣接する窒素原子とともに形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素

環」における「置換基」として例示したものが用いられる。

前記した「ハロゲン原子」、「 $C_{1-6}$  アルキレンジオキシ」、「ハロゲン化されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ」、「モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ」、「ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ」、「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル」、「 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル」、「モノ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル」、「ジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル」、「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル」、「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボキサミド」、「 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボキサミド」、「 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ」、「 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルオキシ」、「 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニルオキシ」、「モノ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイルオキシ」、「ジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイルオキシ」としては、前記  $R^1$  および  $R^2$  で示される「置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

前記した置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

「置換基を有していてもよい  $C_{3-9}$  シクロアルキル基」の好適な例としては、例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、4-オキソシクロヘキシルなどが挙げられる。

$R^4$  で示される「置換基を有していてもよい 3 ないし 9 員飽和複素環基」における「3 ないし 9 員飽和複素環基」としては、例えば炭素原子以外に酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子 1 個以上（例えば、1 ないし 3 個）を含む 3 ないし 9 員飽和複素環基などが挙げられる。具体的には、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチオピラニルなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい3ないし9員飽和複素環基」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい  $C_{3-9}$  シクロアルキル基」における置換基と同様のものが用いられる。

該置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

「置換基を有していてもよい3ないし9員飽和複素環基」の好適な例としては、2-または3-テトラヒドロフラニル；2-、3-または4-テトラヒドロピラニル；1-、2-または3-ピロリジニル；1-、2-、3-または4-ピペリジニルなどが挙げられる。

10  $R^4$ で示される「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

$R^4$ は、好ましくは「置換基を有していてもよい芳香族基」、さらに好ましくは「置換基を有していてもよい単環式芳香族基」または「置換基を有していてもよい縮合芳香族基」である。

15 ここで、「置換基を有していてもよい単環式芳香族基」における「単環式芳香族基」は、好ましくはフェニル、2-または3-チエニル、2-、3-または4-ピリジルである。

また、「置換基を有していてもよい縮合芳香族基」における「縮合芳香族基」は、好ましくは縮合多環式芳香族複素環基、さらに好ましくは2-ベンゾチエニル、2-ベンゾフラニル、インドール-2-イル、インドール-3-イルである。

20 「置換基を有していてもよい単環式芳香族基」および「置換基を有していてもよい縮合芳香族基」における「置換基」は、好ましくはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルおよびハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシから選ばれる1または2個である。

25  $R^4$ は、特に好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルおよびハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシから選ばれる置換基をそれぞれ1または2個有していてもよいフェニルまたはインドリル（好ましく

はインドール-2-イル、インドール-3-イル)である。

とりわけ、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルおよびハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシから選ばれる置換基を1または2個有していてもよいインドリルが好ましい。

5 化合物(I)の好適な例としては、例えば以下の化合物が挙げられる。

1) Xが塩素原子、X'が水素原子；

$R^1$  および  $R^2$  が同一または異なってそれぞれ  $C_{1-6}$  アルキル (好ましくはメチル) ；

Qが $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$  (記号は前記と同意義) (好ましくはCO) ；

10 Yが $C_{1-2}$  アルキレン (好ましくは $-CH_2-$ ) ；

$\cdots$ が単結合；

$T^1$ がCH、 $T^2$ がN；

$R^3$ が水素原子；かつ

15  $R^4$ が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルおよびハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシから選ばれる置換基を1または2個有していてもよい縮合芳香族基 (好ましくは2-ベンゾチエニル、2-ベンソフラニル、インドール-2-イル、インドール-3-イル) である化合物。

2) Xが塩素原子、X'が水素原子；

20  $R^1$  および  $R^2$  が同一または異なってそれぞれ  $C_{1-6}$  アルキル (好ましくはメチル) ；

Qが $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$  (記号は前記と同意義) (好ましくはCO) ；

Yが $C_{1-2}$  アルキレン (好ましくは $-CH_2-$ ) ；

$\cdots$ が単結合；

$T^1$ がCH、 $T^2$ がN；

25  $R^3$ が水素原子；かつ

$R^4$ が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルおよびハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシから選ばれる置換基を1または2個有

していてもよい単環式芳香族基（好ましくはフェニル）である化合物。

化合物（I）の特に好適な例としては、例えば以下の化合物が挙げられる。

(2R)-N-[(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)メチル]-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-3-(1-インドール-

5 3-イル)-1-オキソ-2-プロパンアミン；

(2R)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-3-(1-インドール-3-イル)-N-({1-[(1-メチル-1-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジニル}メチル)-1-オキソ-2-プロパンアミン；

10 (2R)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-N-({1-[(5-クロロ-1-メチル-1-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジニル}メチル)-3-(1-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-プロパンアミン；

15 (2R)-1-((3S)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-3-(1-インドール-3-イル)-N-({1-[(1-メチル-1-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジニル}メチル)-1-オキソ-2-プロパンアミン。

化合物（I）の塩としては、例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、20 硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、

p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

- 5       このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物（I）内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など）などの無機塩、アンモニウム塩など、また、化合物（I）内に塩基性官能基を有する場合には塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩または、酢酸
- 10   塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩が挙げられる。

- 化合物（I）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解な
- 15   どを起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）のアミノがアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物（I）のアミノがエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピ
- 20   バロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；化合物（I）の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物（I）の水酸基がアセチル化、バルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；化合物（I）のカルボキシル基がエステル化、アミド化
- 25   された化合物（例、化合物（I）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル



化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など) ; 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。

- 5     また、化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I)に変化するものであってもよい。

化合物(I)の製造法について以下に述べる。

化合物(I)は、自体公知の方法、例えば以下のスキームで示される方法ある

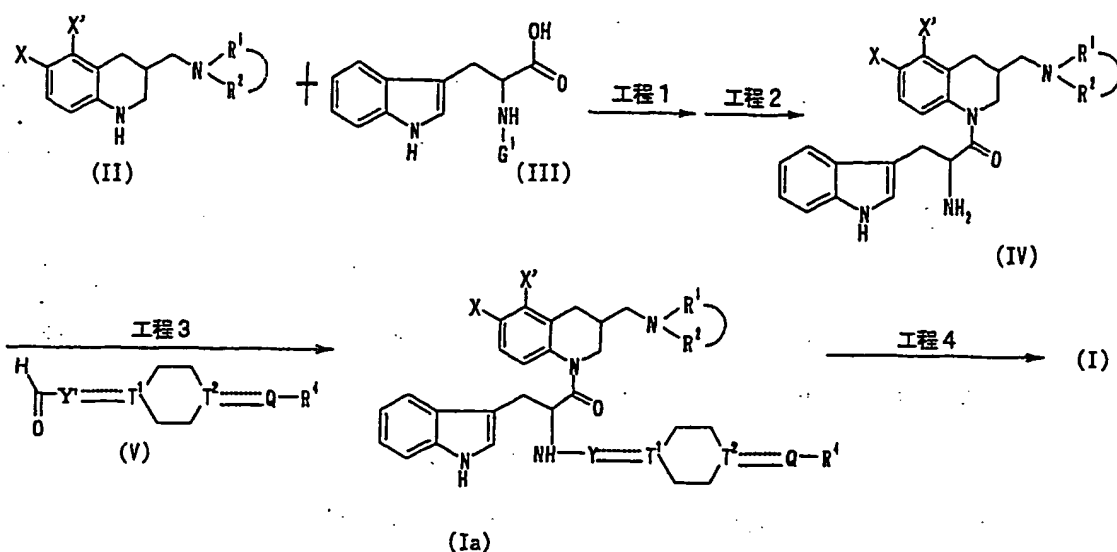
- 10    いはこれに準ずる方法にしたがって製造される。

以下のスキーム中に記載されている化合物は、塩を形成していてもよく、このような塩としては、例えば化合物(I)の塩と同様のものなどが挙げられる。

本明細書中、「室温」は、通常0ないし30℃を示す。

- 15    下記の各反応、例えばアルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アミド化反応、エーテル化反応、酸化反応、還元反応、ウレア化反応などは、自体公知の方法、例えば、オーガニック・ファンクショナル・グループ・プレパレーションズ(Organic Functional Group Preparations)第2版、アカデミックプレス社(ACADEMIC PRESS, INC.)1989年刊;コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ(Comprehensive Organic  
20    Transformations) VCH Publishers Inc., 1989年刊等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法にしたがって行われる。

[スキーム1]



[式中、G<sup>1</sup>はアミノの保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す]

G<sup>1</sup>で示される「アミノの保護基」としては、後述のアミノの保護基と同様のものが挙げられる。なかでも、9-フルオレニルメトキシカルボニルなどが好ましい。

#### 工程 1 アミド化反応

該「アミド化反応」としては、例えば下記の i) 脱水縮合剤を用いる方法、ii) カルボキシの反応性誘導体を用いる方法などが挙げられる。

##### i) 脱水縮合剤を用いる方法

- 10 化合物 (II)、約 1～5 当量の化合物 (III)、および約 1～2 当量の脱水縮合剤を、不活性溶媒中で反応させる。

該「脱水縮合剤」としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩 (WSC) などが挙げられる。なかでも、WSC が好ましい。

- 15 「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒などが挙げられる。これらは二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、DMF、ジクロロメタン、THFなどが好ましい。

反応温度は、通常、室温が好ましい。

反応時間は、通常、約10～24時間である。

本反応は、必要に応じ、約1～1.5当量の1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)および(または)約1～5当量の塩基の存在下に行ってもよい。

該「塩基」としては、1)例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物(例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類(例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド(例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドなど)などの強塩基；

2)例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩(例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)などの無機塩基；および

3)例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、DBU(1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン)、DBN(1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン)などのアミン類、例えばピリジン、イミダゾール、2,6-ルチジンなどの塩基性複素環化合物などの有機塩基などが挙げられる。なかでも、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどが好ましい。

#### ii) カルボキシの反応性誘導体を用いる方法

化合物(III)の反応性誘導体、約1～5当量(好ましくは1～3当量)の化合物(II)を、不活性溶媒中で反応させる。

「化合物(III)の反応性誘導体」において、反応性誘導体としては、酸ハライド(例、酸クロリド、酸ブロミドなど)、混合酸無水物(例、C<sub>1-6</sub>アルキル-

カルボン酸、 $C_{6-10}$  アリール-カルボン酸または  $C_{1-6}$  アルキル炭酸との無水物など)、活性エステル(例、置換基を有していてもよいフェノール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたはN-ヒドロキシスクシンイミドとのエステルなど)が挙げられる。該「置換基を有していてもよいフェノール」における「置換基」  
5 としては、ハロゲン原子、ニトロ、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルまたはハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシが1ないし5個挙げられる。

「置換基を有していてもよいフェノール」の具体例としては、フェノール、ベンタクロロフェノール、ペンタフルオロフェノール、p-ニトロフェノールなどが挙げられる。反応性誘導体は、好ましくは酸ハライドである。

10 「不活性溶媒」としては、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水、エステル系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもテトラヒドロフラン(THF)、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチルなどが好ましい。

15 反応温度は、約 $-20^{\circ}\text{C}$ ~ $50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは室温である。

反応時間は、約5分間~40時間、好ましくは約1~5時間である。

本反応は、必要に応じ、約1~10当量、好ましくは約1~3当量の塩基の存在下に行ってもよい。

該「塩基」としては、前記「脱水縮合剤を用いる方法」において例示したものが用いられる。なかでも、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、  
20 水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどが好ましい。

また、本反応は、必要に応じ、約0.1~1当量、好ましくは約0.1~0.5当量の相関移動触媒の存在下に行ってもよい。

25 該「相関移動触媒」としては、例えば硫酸水素テトラブチルアンモニウム、塩化ベンジルトリエチルアンモニウムなどの四級アンモニウム塩が挙げられる。なかでも硫酸水素テトラブチルアンモニウムが好ましい。

## 工程 2 脱保護反応

本反応は、アミノの保護基である  $G^1$  の種類により、自体公知の方法、例えば  
プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective  
Groups in Organic Synthesis), John Wiley and Sons 刊 (1980) に記  
5 載の方法あるいはこれに準ずる方法にしたがって行われる。

## 工程 3 還元的アルキル化反応

化合物 (V) と化合物 (IV) とを還元的アルキル化反応に付すことによって、  
 $R^3$  が水素原子である化合物 (I)、すなわち化合物 (Ia) を製造する。本反応  
は、自体公知の方法にしたがって行われる。本反応により、 $Y$  が  $-CH_2-Y'$   
10  $-$  である化合物 (Ia) が得られる。

該還元的アルキル化反応は、例えば、化合物 (IV) と約 1~5 当量 (好ましくは  
1~2 当量) の化合物 (V) とを金属水素化物の存在下、不活性溶媒中で反応  
させることによって行われる。

「金属水素化物」としては、例えば、水素化アルミニウム、水素化アルミニウ  
15 ムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、シアノ水素化ホ  
ウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素リチウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナ  
トリウム、ボラン錯体 (例、ボラン-THF 錯塩、カテコールボランなど)、ジ  
ブチルアルミニウムヒドリド、およびこれら金属水素化物とルイス酸 (例、塩化  
アルミニウム、四塩化チタン、塩化コバルトなど) またはオキシ塩化リンとの混  
20 合物などが挙げられる。好ましい金属水素化物としては、シアノ水素化ホウ素ナ  
トリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムが挙げられる。

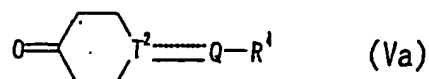
反応温度は、用いる金属水素化物により異なるが、通常、約  $-70^{\circ}\text{C}$  ~  $10^{\circ}\text{C}$ 、  
好ましくは室温 ~  $80^{\circ}\text{C}$  である。

反応時間は約 0.1 時間 ~ 48 時間である。

25 「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒 (好ましくはエタノー  
ル)、エーテル系溶媒 (好ましくは THF)、ニトリル系溶媒 (好ましくはアセト  
ニトリル)、酢酸などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合し

て用いてもよい。

また、式



〔式中の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物と化合物 (IV) とを還元的アルキル化反応に付すことによって、Y が結合手、T<sup>1</sup> が CH、T<sup>1</sup> に隣接する... が単結合である化合物 (I a) が得られる。

本反応は、前記した化合物 (V) と化合物 (IV) との還元的アルキル化反応と同様にして行われる。

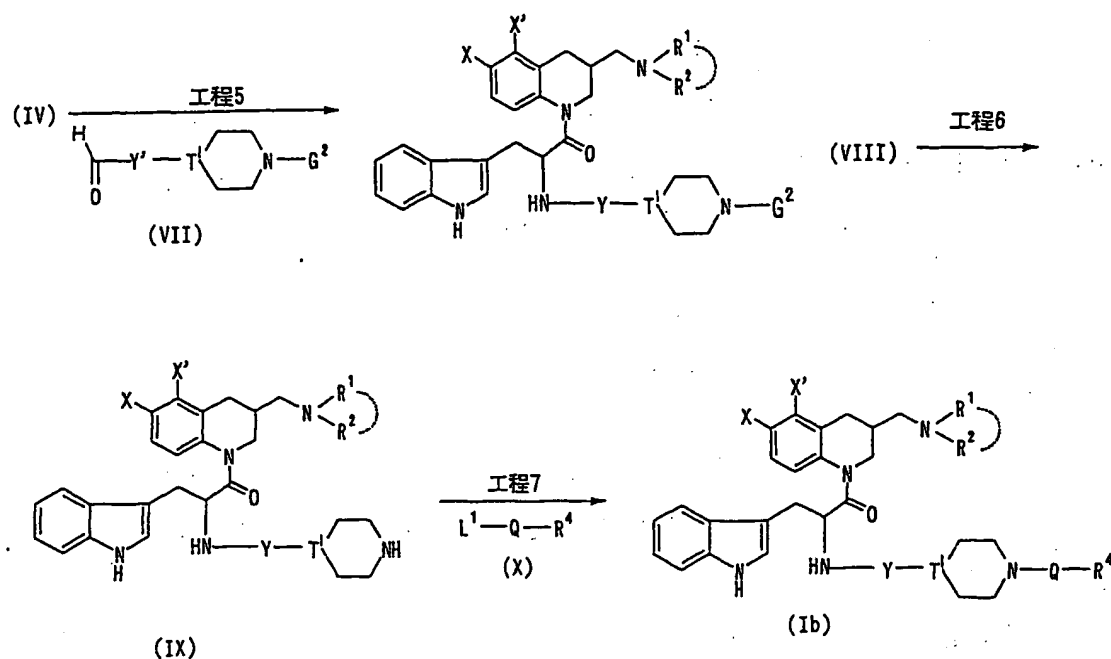
#### 工程 4 アシル化反応またはアルキル化反応

- 10 化合物 (I a) をアシル化反応またはアルキル化反応に付すことによって、R<sup>3</sup> がハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニルまたはハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニルである化合物 (I) を製造する。本反応は、自体公知の方法にしたがって行われる。
- 15 i) 例えば R<sup>3</sup> がハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニルまたはハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニルである化合物 (I) は、化合物 (Ia) と式 (VI) : R<sup>3a</sup>OH (R<sup>3a</sup> はハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニルまたはハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニルを示す) で表される化合物またはその反応性誘導体とを、アシル化反応に付すことによって製造される。本反応は、前記工程 1 のアミド化反応と同様にして行われる。化合物 (VI) の反応性誘導体としては、前記化合物 (III) の反応性誘導体として例示したものが挙げられる。
- 20 ii) 例えば R<sup>3</sup> がハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキルである化合物 (I) は、化合物 (Ia) と式 (VIa) : R<sup>3b</sup>CHO (R<sup>3b</sup> は水素原子またはハロゲン化されていてもよい C<sub>1-5</sub> アルキルを示す) で表される化合物とを、アルキル化反応に付すことによって製造される。本反応は、前記工程 3 の還元的アルキル化反応

と同様にして行われる。

$R^3$ が水素原子、 $\cdots$ が単結合、 $T^2$ がNである化合物(I)、すなわち化合物(Ib)は、下記スキーム2およびスキーム3に示される方法によっても製造される。

## 5 [スキーム2]



[式中、 $G^2$ はアミノの保護基を、 $L^1$ は脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す]

$G^2$ で示される「アミノの保護基」としては、後述のアミノの保護基と同様のものが挙げられる。なかでも、アセチル、トリフルオロアセチルまたはベンジルオキシカルボニルなどが好ましい。

$L^1$ で示される「脱離基」としては、例えば、(1)ハロゲン原子(例、塩素、臭素、ヨウ素など)、(2)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホンイルオキシ(例、メタンスルホンイルオキシ、エタンスルホンイルオキシ、トリフルオロメタンスルホンイルオキシなど)、(3)置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホンイルオキシ、(4)ヒドロキシなどが挙げられる。

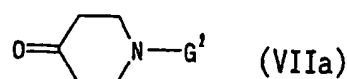
該「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホンイルオキシ」における

「置換基」としては、例えばハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシなどが 1～3 個挙げられる。「置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリールスルホニルオキシ」の具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、1-ナ  
 5 フタレンスルホニルオキシ、2-ナフタレンスルホニルオキシなどが挙げられる。

#### 工程 5 還元的アルキル化反応

化合物 (IV) と化合物 (VII) とを還元的アルキル化反応に付す、本反応は、前記工程 3 の還元的アルキル化反応と同様にして行われる。本反応により、Y が  $-CH_2-Y'$  である化合物 (VIII) が得られる。

10 また、式



〔式中の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物と化合物 (IV) とを還元的アルキル化反応に付すことによって、Y が結合手である化合物 (VIII) が得られる。

#### 15 工程 6 脱保護反応

本反応は、アミノの保護基である  $G^2$  の種類により、自体公知の方法にしたがって行われる。

例えば、 $G^2$  がトリフルオロアセチルである場合、脱保護反応は、化合物 (VIII) と、1～20 当量（好ましくは 1～5 当量）の塩基とを不活性溶媒中  
 20 で反応させることによって行われる。

該「塩基」としては、前記工程 1 において例示したものが用いられる。塩基は、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど、さらに好ましくは炭酸カリウムである。

「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロ  
 25 ゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜



の割合で混合して用いてもよい。なかでもアルコール系溶媒（例、メタノール、エタノールなど）、水、またはこれらの混合溶媒が好ましい。

例えば、 $G^2$  がベンジルオキシカルボニルである場合、脱保護反応は、化合物 (VIII) を、接触水素化還元反応に付すことによって行われる。

- 5     該接触水素化還元反応は、触媒の存在下、不活性溶媒中、1～100気圧（好ましくは1～5気圧）の水素圧下に行われる。

「触媒」としては、例えば、パラジウム触媒（例、パラジウム-炭素、パラジウム-金属など）、白金触媒（例、酸化白金など）、ニッケル触媒（例、ラネーニッケルなど）などが挙げられる。なかでも、パラジウム-炭素が好ましい。

- 10    触媒の使用量は、化合物 (VIII) に対して、通常約0.01～1当量、好ましくは約0.01～0.5当量である。

「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜

- 15    の割合で混合して用いてもよい。なかでもアルコール系溶媒（例、メタノール、エタノールなど）などが好ましい。

反応温度は、室温～100℃、好ましくは室温である。

反応時間は、0.1～24時間、好ましくは0.1～5時間である。

工程7 アミド化反応またはアルキル化反応

- 20    化合物 (IX) と化合物 (X) とを反応させることによって、化合物 (Ib) を製造する。化合物 (X) 中のQにおいて、脱離基  $L^1$  に隣接する官能基が CO、SO または  $SO_2$  である場合、本反応は、前記工程1のアミド化反応と同様にして行われる。

- 25    また、化合物 (X) 中のQにおいて、脱離基  $L^1$  に隣接する官能基が非カルボニル炭素原子である場合、本反応は、アルキル化反応によって行われる。

該アルキル化反応は、例えば化合物 (IX) と、約1～5当量（好ましくは約1～2当量）の化合物 (X) とを、塩基の存在下、不活性溶媒中で反応させるこ

とによって行われる。

「塩基」としては、前記工程 1 において例示したものが用いられる。なかでも、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水酸化カリウムなどが好ましい。

「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキッド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもアセトニトリル、N，N-ジメチルホルムアミド (DMF)、アセトン、エタノール、ピリジン、水などが好ましい。

反応温度は、 $-20^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは室温～ $80^{\circ}\text{C}$ である。

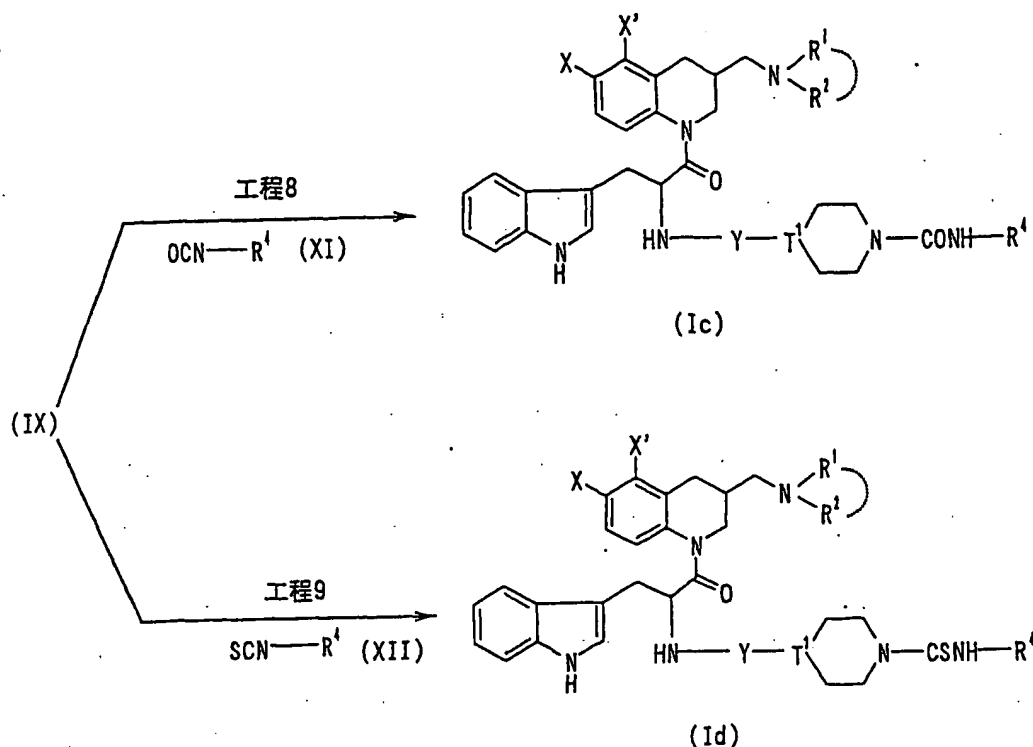
10 反応時間は、0.5 時間～1 日である。

化合物 (I b) は、化合物 (IX) と式 (X a) :  $\text{OHC}-\text{Q}'-\text{R}^4$  ( $\text{Q}'$  は、主鎖の原子数 1 ないし 5 のスペーサーを示す) で表される化合物とを反応させることによって製造される。

15  $\text{Q}'$  で示される「主鎖の原子数 1 ないし 5 のスペーサー」としては、前記 Y' として例示したものが挙げられる。 $\text{Q}'$  で示される「主鎖の原子数 1 ないし 5 のスペーサー」としては、例えば  $-(\text{CH}_2)_{w7}\text{CO}(\text{CH}_2)_{w8}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{w9}\text{COO}(\text{CH}_2)_{w10}-$  (記号は前記と同意義) などが好ましい。

本反応は、前記工程 3 の還元的アルキル化反応と同様にして行われる。

[スキーム 3]



[式中、記号は前記と同意義を示す]

#### 工程8 ウレア化反応

化合物 (IX) をウレア化反応に付すことにより、R<sup>3</sup> が水素原子、・・・が単結合、T<sup>2</sup> が N、Q が —CONH— である化合物 (I)、すなわち化合物 (Ic) を製造することができる。

該ウレア化反応は、例えば化合物 (IX) と、1～2 当量の化合物 (XI) (例、フェニルイソシアネートなど) とを不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

10 「不活性溶媒」としては、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもアセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、アセトン、ピリジン、水などが好ましい。

15 反応温度は、-20℃～100℃、好ましくは室温～80℃である。

反応時間は、0.5時間～1日である。

本反応は、必要に応じ、塩基の存在下に行ってもよい。該「塩基」としては、前記工程1において例示したものが用いられる。なかでも、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどが好ましい。

5 塩基の使用量は、例えば化合物(IX)に対し、触媒量～2当量である。

#### 工程9 チオウレア化反応

化合物(IX)をチオウレア化反応に付すことにより、 $R^3$ が水素原子、...が単結合、 $T^2$ がN、Qが $-CSNH-$ である化合物(I)、すなわち化合物(I

10 d)を製造することができる。

該チオウレア化反応は、例えば化合物(IX)と、1～2当量の化合物(XII)(例、フェニルイソチオシアネートなど)とを不活性溶媒中で反応させることによって行われる。本反応は、前記ウレア化反応と同様にして行われる。

前記した化合物(II)、(III)、(IV)、(V)、(Va)、(VI)、

15 (VIa)、(VII)、(VIIa)、(VIII)、(IX)、(X)、(Xa)、(XI)、(XII)が塩を形成し得る場合、これらの化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、前記化合物(I)の塩として例示したものが挙げられる。

また、化合物(I)を製造する際に原料として用いられる化合物(II)、(III)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIIa)、(X)、

20 (Xa)、(XI)、(XII)は、自体公知の方法、例えばWO-A 99/52875等に記載の方法あるいはこれに準じる方法にしたがって製造することができる。

かくして得られた化合物(I)において、分子内の官能基は、自体公知の化学反応を組み合わせることにより目的の官能基に変換することもできる。該化学反

25 応の例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アリールカップリング反応、脱保護反応などが挙げられる。

前記「アルコール系溶媒」としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールなどが挙げられる。

前記「エーテル系溶媒」としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化炭化水素系溶媒」としては、例えば、ジクロロメタン、クロホルム、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素などが挙げられる。

前記「芳香族系溶媒」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどが挙げられる。

10 前記「アミド系溶媒」としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどが挙げられる。

前記「ケトン系溶媒」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトンなどが挙げられる。

15 前記「スルホキシド系溶媒」としては、例えば、ジメチルスルホキシド (DMSO) などが挙げられる。

前記「ニトリル系溶媒」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなどが挙げられる。

前記「エステル系溶媒」としては、例えば、酢酸エチルなどが挙げられる。

20 前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、カルボニルを有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

25 アミノの保護基としては、例えば、ホルミル、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-6}$  アルコキシー-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、ベンゾイル、 $C_{7-10}$  アラルキル-カルボニル (例、ベンジルカルボニルなど)、 $C_{7-14}$  アラ

- ルキルオキシカルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイル、N, N-ジメチルアミノメチレン、シリル (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、
- 5 C<sub>2-6</sub> アルケニル (例、1-アリルなど) などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C<sub>1-6</sub> アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど) またはニトロなどで置換されている。また、

- カルボキシの保護基としては、例えば、C<sub>1-6</sub> アルキル (例、メチル、エチル、
- 10 プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、C<sub>7-11</sub> アラルキル (例、ベンジルなど)、フェニル、トリチル、シリル (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、C<sub>2-6</sub> アルケニル (例、1-アリルなど) などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭
- 15 素、ヨウ素など)、C<sub>1-6</sub> アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど) またはニトロなどで置換されている。また、

- ヒドロキシの保護基としては、例えば、C<sub>1-6</sub> アルキル (例、メチル、エチル、
- プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、
- C<sub>7-10</sub> アラルキル (例、ベンジルなど)、ホルミル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル
- 20 (例、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル、C<sub>7-10</sub> アラルキルカルボニル (例、ベンジルカルボニルなど)、2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフラニル、シリル (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、C<sub>2-6</sub> アルケニル (例、1-アリルなど) などが挙げられる。これらの基
- 25 は、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C<sub>1-6</sub> アルキル (例、メチル、エチル、プロピルなど)、C<sub>1-6</sub> アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど) またはニトロなどで置換されている。また、

カルボニルの保護基としては、例えば、環状アセタール（例、1,3-ジオキサンなど）、非環状アセタール（例、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアセタールなど）などが挙げられる。

また、これらの保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ  
5    プ グループス    イン    オーガニック    シンセシス (Protective Groups in  
Organic Synthesis), John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法な  
どに準じて行えばよい。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒド  
ラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウム  
フルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド（例、トリメチルシ  
10    リルヨージド、トリメチルシリルプロミドなど）などを使用する方法、還元法な  
どが用いられる。

化合物 (I) は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再  
結晶、クロマトグラフィーなどによって単離精製することができる。また、化  
合物 (I) の原料化合物またはその塩は、前記と同様の公知の手段などによって単  
15    離精製することができるが、単離することなくそのまま反応混合物として次の工  
程の原料として供されてもよい。

また、化合物 (I) は、水和物でも非水和物であってもよい。

化合物 (I) が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有す  
る場合には、これらも化合物 (I) として含有されるとともに、自体公知の合成  
20    手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物  
(I) に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も  
化合物 (I) に包含される。

光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学  
活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体を常法に従って光学分割  
25    することにより光学異性体を得る。

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム  
法、ジアステレオマー法等が用いられる。

## 1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物（例えば、（+）-マンデル酸、（-）-マンデル酸、（+）-酒石酸、（-）-酒石酸、（+）-1-フェネチルアミン、（-）-1-フェネチルアミン、シンコニン、（-）-シンコニジン、ブルシン  
5 など）と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

## 2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム（キラルカラム）にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィの場合、ENANTIO-OVM（ト  
10 ーソー社製）あるいは、ダイセル社製 CHIRALシリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液（例、リン酸緩衝液）、有機溶媒（例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど）を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えばガスクロマトグラフィ  
15 ーの場合、CP-Chirasil-DeX CB（ジエールサイエンス社製）などのキラルカラムを使用して分離する。

## 3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段（例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法  
20 等）などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物（I）が分子内にヒドロキシまたは1，2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸（例えば、MTPA〔 $\alpha$ -メトキシ- $\alpha$ -（トリフルオロメチル）フェニル酢酸〕、（-）-メントキシ酢酸等）などとの縮合反応に付すること  
25 により、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物（I）がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエス



テル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

5 化合物 (I) は、3-(インドール-3-イル)プロパノイル基における2位に光学活性中心を有し、該光学活性中心において (R) 体と (S) 体とが存在する。このうち、(R) 体が好ましい。

また、化合物 (I) は、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン基における3位に光学活性中心を有し、該光学活性中心において (R) 体と (S) 体とが存在する。化合物 (I) は、(R) 体または (S) 体のいずれかであることが好ましい。  
10 い。このうち、(R) 体が好ましい。

化合物 (I) は、優れたソマトスタチン受容体結合阻害作用（すなわち、ソマトスタチン受容体作動作用および拮抗作用）を有する。ここで、ソマトスタチン受容体としては、例えばソマトスタチンサブタイプ1、2、3、4、5などが挙げられる。とりわけ、化合物 (I) は、選択的なソマトスタチンサブタイプ2受容体 (SSTR2) 結合阻害作用、なかでもソマトスタチンサブタイプ2受容体作動作用を有する。  
15

すなわち、化合物 (I) は、ソマトスタチンが関与する様々な細胞内情報伝達系を介して作用する。該「細胞内情報伝達系」としては、例えばアデニレートシクラーゼ、 $K^+$ チャンネル、 $Ca^{2+}$ チャンネル、蛋白質脱リン酸化、ホスホリパーゼC/イノシトール3-リン酸産生系、MAPキナーゼ、 $Na^+/H^+$ 交換系、ホスホリパーゼA2、NF- $\kappa$ Bなどの転写因子が関与する細胞内情報伝達系などが挙げられる。また、化合物 (I) は、ソマトスタチンが関与する直接的または間接的な細胞増殖抑制作用またはアポトーシス作用も調節する。  
20

さらに、化合物 (I) は、毒性も低く、哺乳動物（例、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラットなど、特にヒト）の各ソマトスタチン受容体に作用する（例えば、拮抗作用あるいは作動作用）ことにより、様々なホルモン、増殖因子、生理活性物質などの産生および（または）分泌を亢進あるいは抑制す  
25

る。

該「ホルモン」としては、例えば、成長ホルモン (GH)、成長ホルモン遊離  
ホルモン (GHRH)、甲状腺刺激ホルモン (TSH)、プロラクチン、インス  
リン、グルカゴンなどが挙げられる。該「増殖因子」としては、例えば、インス  
5 リンライクグロースファクター-1 (IGF-1) および血管内皮増殖因子 (V  
EGF) などが挙げられる。該「生理活性物質」としては、例えば、バソアクテ  
ィブインテスティナルポリペプチド (VIP)、ガストリン、グルカゴン様ペプ  
チド-1、アミリン、サブスタンス-P、CCK (コレシストキニン)、アミラ  
ーゼ、インターロイキン-6 (IL-6)、インターロイキン-1 (IL-1)  
10 などのインターロイキン類、TNF- $\alpha$ などのサイトカイン、カージオトロピン  
などが挙げられる。

したがって、化合物 (I) は、安全であり、前記細胞内情報伝達系の異常 (例、  
過度の亢進または抑制を伴う疾患など)、細胞増殖制御の異常を伴う疾患、ホル  
モン、増殖因子、生理活性物質などの産生および (または) 分泌の異常を伴う疾  
15 患、成長および免疫、胃腸、代謝機能などの亢進などに有用である。

例えば、化合物 (I) は、(1) 先端巨大症、TSH 産生腫瘍、非分泌性 (非  
機能性) 下垂体腫瘍、異所性 ACTH (アドレノコルチコトロピン) 産生腫瘍、  
髄様甲状腺癌、VIP 産生腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、イ  
ンスリノーマ、カルチノイドなどの腫瘍の治療薬、(2) 糖尿病 (例、インスリ  
20 ン依存型 (I 型) 糖尿病、インスリン非依存型 (II 型) 糖尿病など) あるいは  
これらに関連した種々の疾患、すなわち糖尿病合併症 (例、糖尿病性網膜症、糖  
尿病性腎症、糖尿病性神経障害、ドーン症候群、起立性低血圧症など) の治療薬、  
(3) 高インスリン血症の改善または食欲の抑制などによる肥満、過食症などの  
治療薬、(4) 急性膵炎、慢性膵炎、膵臓・腸フィステル、出血性潰瘍、消化性  
25 潰瘍、胃炎、胃酸過多症、逆流性食道炎などの治療薬、(5) ヘリコバクター・  
ピロリ菌感染に伴う様々な症状の改善剤 (例、ガストリン分泌亢進の抑制剤な  
ど)、(6) 内視鏡胆道膵管造影に伴うアミラーゼの分泌抑制剤、さらには膵臓

- 外科手術の予後治療薬、(7) 小腸の吸収能低下、分泌亢進または消化管の運動能異常に起因する下痢(例、Short bowel症候群など)、癌化学療法などの薬物に起因する下痢、先天性小腸萎縮に起因する下痢、VIP産生腫瘍などの神経内分泌腫瘍に起因する下痢、AIDSに起因する下痢、骨髄移植などに伴う対宿主移植片反応に起因する下痢、糖尿病に起因する下痢、腹腔神経叢遮断に起因する下痢、全身性硬化症に起因する下痢、好酸球増加症に起因する下痢などの治療薬、(8) ダンピング症候群、過敏性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患などの治療薬、(9) 腫瘍または癌(例、甲状腺癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膵臓癌、胃癌、胆管癌、肝臓癌、膀胱癌、卵巣癌、メラノーマ、骨肉腫、軟骨肉腫、悪性褐色細胞腫、神経芽細胞腫、脳腫瘍、胸腺腫、腎臓癌など)、白血病(例、好塩基性白血球の白血病・慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ホジキン病、非ホジキン性リンパ腫など)などの治療薬；該治療薬は、単独または他の制癌剤(例、タモキシフェン、LHRHアゴニスト、LHRHアンタゴニスト、インターフェロン- $\alpha$ 、 $\beta$ および $\gamma$ 、インターロイキン-2など)と併用して用いることができる、(10) 肥大性心筋症、動脈硬化症、心弁膜症、心筋梗塞(特に、経皮経管冠動脈形成術後の心解梗塞)、再血管形成の予防・治療薬、(11) 食道静脈癌出血、肝硬変、末梢血管疾患の治療薬、(12) 免疫系に作用する生理活性物質(例、サブスタンスP、タヒキニン、サイトカインなど)の分泌の調節作用に基づき、例えば、全身性または局所性の炎症に伴う疾患(例、多発性動脈炎、リュウマチ性関節炎、乾せん、日焼け、湿疹、アレルギー(例、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎など)など)の治療薬、(13) 神経調節因子の産生・分泌に影響を及ぼすことから、例えば、痴呆症(例、アルツハイマー病、アルツハイマー型老年期痴呆、血管性・多発性痴呆など)、精神分裂症、てんかん、うつ病、一般不安障害、睡眠障害、多発性硬化症などの治療薬、(14) 眼疾患(例、緑内障など)などの治療薬、(15) 急性バクテリア髄膜炎、急性ウイルス脳炎、成人呼吸促迫症候群、バクテリア肺炎、重症全身性真菌感染症、結核、脊髄損傷、骨折、肝不全、肺炎、アルコール

性肝炎、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、AIDS感染症、ヒトパピローマウイルス感染症、インフルエンザ感染症、癌転移、多発性骨髄腫、骨軟化症、骨粗しょう症、骨ペーチェット症、腎炎、腎不全、敗血症、敗血症ショック、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高グリセリド血症、高脂血症、全身性エリテマトーサス、一過性脳虚血発作、アルコール性肝炎などの予防・治療薬として有用であり、(16)臓器移植、火傷、創傷、脱毛症などの治療などにも用いられ、(17)慢性あるいは急性疼痛(例、術後疼痛、炎症性疼痛、歯痛、骨疾患(例、関節炎、リウマチ、骨粗鬆症など)にともなう疼痛)の抑制・緩和など、鎮痛剤としても有用である。さらに、(18)化合物(I)に直接または適当なスペーサーを介して放射性物質(例、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{111}\text{In}$ など)を導入し、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のイメージング、または、(19)化合物(I)に直接または適当なスペーサーを介して制癌剤を導入し、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のターゲッティングに用いることもできる。

さらに、ソマトスタチンは、例えば、成長ホルモンの分泌に関与しており(特にSSTR2)、化合物(I)を直接あるいは成長ホルモンの分泌を促進する目的で用いれば、成長ホルモンそれ自体と同一の効果または用途を有しうる。したがって、化合物(I)は、成長ホルモンやIGF-1の不足に起因する疾患や症状の予防・治療に用いることができる。

該「成長ホルモンやIGF-1の不足に起因する疾患・症状の予防・治療」としては、糖尿病(例、インスリン依存型(I型)糖尿病、インスリン非依存型(II型)糖尿病など)あるいはこれらに関連した種々の疾患、すなわち糖尿病合併症(例、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、ドーン症候群、起立性低血圧症など)の治療；糖質コルチコイドの異化副作用の防止；骨粗鬆症の予防・治療；免疫系の刺激(リンパ球などの血球の増加促進、抗菌作用や抗ウイルス作用の強化)、火傷、創傷治療の促進；骨折治療の加速；急性または慢性腎臓疾患の治療；成人あるいは幼児期の成長ホルモン不足に伴う疾患・症状(短身、成長遅延)の治療・改善；肥満症の治療；外科手術後の回復の促進；ブラー

ダーヴィリ症候群およびターナー症候群に関連する成長遅延の改善；子宮内成長遅延および骨格形成異常の治療；末梢神経障害の治療；ヌーナン症候群、精神分裂病、うつ病などの治療；アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患の治療・予防；肺不全および換気依存症の治療；吸収不良症候群の治療；ガン

5 またはAIDSなどによる悪液質および蛋白喪失の改善；TPN（合計非経口栄養）の際の患者の体重増加や蛋白質付着の促進；高インスリン血症の治療；排卵誘発の促進；更年期障害の改善；老人の体質改善などが挙げられる。

また家畜などの哺乳動物に対しても、成長の促進、ミルク生産の増加、免疫系刺激による抗菌・抗ウイルス作用の強化、羊における羊毛成長の刺激などに有用

10 である。

化合物（I）は、とりわけ糖尿病または糖尿病合併症の予防・治療薬として有用である。

前記したように、化合物（I）は選択的なSSTR2結合阻害作用（好ましくは作動作用）を有するため、その優れたグルカゴン分泌抑制作用に基づいて、副

15 作用のない糖尿病および糖尿病合併症（好ましくは糖尿病性腎症）の予防・治療薬として有用である。

化合物（I）は、各種併用薬剤とともに用いてもよい。

このような併用薬剤としては、例えば、「糖尿病治療薬」、「糖尿病合併症治療薬」、「抗肥満薬」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬」、「関節炎治療薬」、「抗不安薬」、「抗うつ薬」、「骨粗鬆症治療薬」などが挙げられる。

20 これらの併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組合わせて用いてもよい。

上記「糖尿病治療薬」としては、例えば、インスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、ピグアナイド剤、インスリン、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、 $\beta$ 3アドレナリン受容体作動薬などが挙げられる。

25 インスリン抵抗性改善薬としては、例えば、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、JTT-501、GI-262570、MCC-555、YM

—440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、R-119702、CS-011などが挙げられる。

インスリン分泌促進薬としては、例えば、スルフォニル尿素剤が挙げられる。  
該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えば、トルブタミド、クロルプロバ  
ミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアンモニウ  
ム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドなどが挙げられる。

上記以外にも、インスリン分泌促進薬としては、例えば、レバグリニド、ナテ  
グリニド、ミチグリニド (KAD-1229)、JTT-608などが挙げられ  
る。

10 ビグアナイド剤としては、例えば、メトホルミン、ブホルミン、フェンホルミ  
ンなどが挙げられる。

インスリンとしては、例えば、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリ  
ン；ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトイ  
ンスリン；大腸菌，イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなど  
15 が挙げられる。インスリンとしては、0.45から0.9 (w/w) %の亜鉛を  
含むインスリン亜鉛；塩化亜鉛，硫酸プロタミンおよびインスリンから製造され  
るプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。さらに、インスリンは、そのフ  
ラグメントあるいは誘導体 (例、INS-1 など) であってもよい。

なお、インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型など種々  
20 のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択できる。

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えば、アカルボース、ボグリボース、  
ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。

$\beta$ 3アドレナリン受容体作動薬としては、例えば、AJ-9677、BMS-  
196085、SB-226552、AZ40140などが挙げられる。

25 上記以外にも、「糖尿病治療薬」としては、例えば、エルゴセット、ブラムリ  
ンタイド、レプチン、BAY-27-9955 などが挙げられる。

上記「糖尿病合併症治療薬」としては、例えば、アルドース還元酵素阻害薬、

グリケーション阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬などが挙げられる。

アルドース還元酵素阻害薬としては、例えば、トルレスタット；エバルレスタット；イミレスタット；ゼナレスタット；SNK-860；ゾボルレスタット；ARI-509；AS-3201などが挙げられる。

- 5     グリケーション阻害薬としては、例えば、ピマゲジンなどが挙げられる。

プロテインキナーゼC阻害薬としては、例えば、NGF、LY-333531 などが挙げられる。

- 10    上記以外にも、「糖尿病合併症治療薬」としては、例えば、アルプロスタジル、塩酸チアプリド、シロスタゾール、塩酸メキシレチン、イコサベント酸エチル、メマンチン (memantine)、ピマゲドリン (pimagedline；ALT-711) などが挙げられる。

上記「抗肥満薬」としては、例えば、リパーゼ阻害薬、食欲抑制薬などが挙げられる。

リパーゼ阻害薬としては、例えば、オルリスタットなどが挙げられる。

- 15    食欲抑制薬としては、例えば、マジンドール、デクスフェンフラミン、フルオキセチン、シブトラミン、バイアミンなどが挙げられる。

上記以外にも、「抗肥満薬」としては、例えば、リブスタチンなどが挙げられる。

- 20    上記「高血圧治療薬」としては、例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、カリウムチャンネル開口薬、アンジオテンシン II 拮抗薬などが挙げられる。

- 25    アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えば、カプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、(塩酸) デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、(塩酸) マニジピンなどが挙げられる。

カルシウム拮抗薬としては、例えば、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピンなどが挙げられる。

カリウムチャンネル開口薬としては、例えば、レブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121 などが挙げられる。

アンジオテンシン II 拮抗薬としては、例えば、ロサルタン、カンデサルタンシレキシチル、バルサルタン、イルベサルタン、CS-866、E4177 などが挙げられる。

上記「高脂血症治療薬」としては、例えば、HMG-C o A還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物などが挙げられる。

HMG-C o A還元酵素阻害薬としては、例えば、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リバンチル、セリバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522 またはそれらの塩（例、ナトリウム塩など）などが挙げられる。

フィブラート系化合物としては、例えば、ベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラートなどが挙げられる。

上記「関節炎治療薬」としては、例えば、イブプロフェンなどが挙げられる。

上記「抗不安薬」としては、例えば、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、オキサゾラム、メダゼパム、クロキサゾラム、プロマゼパム、ロラゼパム、アルプラゾラム、フルジアゼパムなどが挙げられる。

上記「抗うつ薬」としては、例えば、フルオキセチン、フルボキサミン、イミプラミン、パロキセチン、サートラリンなどが挙げられる。

上記「骨粗鬆症治療薬」としては、例えば、ビスホスホネート系薬剤、ビタミンD製剤、カルシトニン製剤、PTH製剤、オステンなどが挙げられる。

上記以外にも、併用薬剤としては、「他の成長ホルモン分泌を促進するホルモン（例えば、GHRH）、GH、IGF-1」、「サイトカイン類あるいはサイトカイン作用増強剤」などが挙げられる。

前記した併用薬剤の投与時期は限定されず、化合物（I）と併用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、



投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

併用用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、化合物（I）と併用用薬剤とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、

- 1) 化合物（I）と併用用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、
- 5 2) 化合物（I）と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3) 化合物（I）と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4) 化合物（I）と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) 化合物（I）と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製
- 10 剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、化合物（I）；併用用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

化合物（I）と併用用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

- また、化合物（I）を更年期障害の改善に用いる場合、例えば、ホルモン補充療法（例えば、エストロジェン剤、ラロキシフェン、タモキシフェンによる治療法）と併用することが出来る。
- 15

本発明の医薬組成物は、自体公知の手段に従って製造することができる。該医薬組成物は、通常、化合物（I）と薬理学的に許容される担体とを、自体公知の製剤化手段にしたがって、混合することによって製造される。

- 20 医薬組成物の剤型としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤（徐放性マイクロカプセルなど）などが挙げられる。化合物（I）および本発明の医薬組成物は、経口的または非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。

- 25 本発明の医薬組成物中、化合物（I）の含有量は、組成物全体の0.1～100重量%である。投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などにより異なるが、例えば、緑内障治療薬として、成人（約60kg）に対し、経口剤として、1回

当たり、有効成分（化合物（I））として約0.1～500mg、好ましくは約1～100mg、さらに好ましくは5～100mgであり、1日1～数回に分けて投与することができる。

本発明の医薬組成物の製造に用いられる薬理学的に許容される担体としては、  
5 製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質があげられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などが挙げられる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。

10 賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキス  
15 トリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメ  
20 チルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、  
25 コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸

ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤としては、例えば、バラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

本発明は、さらに以下の参考例、実施例、製剤例、実験例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は0ないし30℃を示し、有機層の乾燥には無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウムを用いた。「%」は特記しない限り重量パーセントを意味する。また、混合溶媒を用いる場合の溶媒比は、容積比を示す。

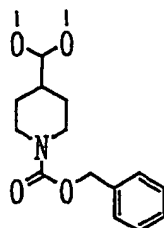
赤外吸収スペクトルは、フーリエ変換形赤外分光光度計を用い、拡散反射法で測定した。

マススペクトルは、FABにより測定した。

本文中で用いられているその他の略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)

- d : ダブルット (doublet)  
dd : ダブルダブルット (double doublet)  
dt : ダブルトリプルット (double triplet)  
t : トリプルット (triplet)  
5 q : クアルテット (quartet)  
m : マルチプルット (multiplet)  
br : ブロード (broad)  
J : カップリング定数 (coupling constant)  
Hz : ヘルツ (Hertz)  
10. CDCl<sub>3</sub> : 重クロロホルム  
DMSO-d<sub>6</sub> : 重ジメチルスルホキシド  
THF : テトラヒドロフラン  
DMF : N, N-ジメチルホルムアミド  
DMSO : ジメチルスルホキシド  
15 WSC : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイ  
ミド 塩酸塩  
<sup>1</sup>H-NMR : プロトン核磁気共鳴  
(通常フリー体をCDCl<sub>3</sub>中で測定した。)  
IR : 赤外吸収スペクトル  
20 Me : メチル  
Et : エチル  
HOBt : 1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾール  
IPE : ジイソプロピルエーテル  
参考例 1  
25 ベンジル 4-(ジメトキシメチル)-1-ピペリジンカルボキシレート



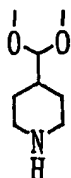
4-ホルミル-N-カルボベンゾキシピペリジン (4.45 g) のオルトギ酸メチル溶液 (10 ml) に p-トルエンスルホン酸 (10 mg) を加えた。反応液を 40 分間加熱還流した後、室温まで冷却した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。

- 5 有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン=1:4) で精製し、標題化合物 (4.32 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  1.08-1.35 (2H, m), 1.53-1.86 (3H, m), 2.74 (2H, m), 3.35 (6H, s), 4.02 (1H, d), 4.20 (2H, d), 5.12 (2H, s), 7.35 (5H, s).

## 10 参考例 2

4-(ジメトキシメチル)ピペリジン

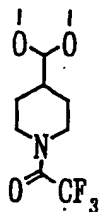


- 15 ベンジル 4-(ジメトキシメチル)-1-ピペリジンカルボキシレート (4.32 g) のメタノール溶液 (40 ml) に 10%パラジウム炭素 (0.553 g) およびギ酸アンモニウム (3.73 g) を加えた。反応混合液を 1 時間加熱還流した後、室温まで冷却した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。残さに 10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮し、標題化合物を得た。

- 20  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  1.06-1.32 (2H, m), 1.62-1.82 (3H, m), 2.57 (2H, dt), 3.09 (2H, d), 3.34 (6H, s), 4.02 (1H, d).

## 参考例 3

## 4-(ジメトキシメチル)-N-トリフルオロアセチルピペリジン

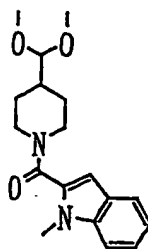


4-(ジメトキシメチル)ピペリジン (0.947 g) のメタノール溶液 (10 ml) に  
 5 トリフルオロ酢酸エチル (0.85 ml) およびトリエチルアミン (1.0 ml) を加え  
 た。反応液を室温で 17 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。  
 有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロ  
 マトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン=1:1) で精製し、標題化合  
 物 (0.779 g) を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  1.18-1.44 (2H, m), 1.78-2.00 (3H, m), 2.73 (1H, t), 3.09  
 (1H, t), 3.37 (6H, s), 3.96-4.12 (1H, m), 4.04 (1H, d), 4.49-4.64 (1H,  
 m).

## 参考例 4

15 [4-(ジメトキシメチル)-1-ピペリジル](1-メチル-1H-インドール-2-イル)メタ  
 ノン



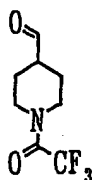
4-(ジメトキシメチル)ピペリジン (8.79 g) のアセトニトリル溶液 (250  
 ml) に WSC (13.99 g)、HOBt (9.77 g) および N-メチルインドール-2-カルボ  
 ン酸 (10.64 g) を加えた。反応液を室温で 24 時間攪拌した。反応液に水を加  
 20 え酢酸エチルで抽出した。有機層を 10%クエン酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナト

リウム水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル/ヘキサン=1：1）で精製し、標題化合物（16.26 g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR :  $\delta$  1.20-1.46 (2H, m), 1.73-2.01 (3H, m), 2.75-3.10 (2H, br),  
5 3.38 (6H, s), 3.82 (3H, s), 4.08 (1H, d), 4.22-4.57 (2H, br), 6.59 (1H, s), 7.08-7.39 (3H, m), 7.41-7.63 (1H, m).

#### 参考例 5

1-(トリフルオロアセチル)ピペリジン-4-カルバルデヒド

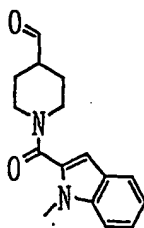


10 4-(ジメトキシメチル)-N-トリフルオロアセチルピペリジンの THF 溶液 (6 ml) に 1N 塩酸 (3 ml) を加えた。反応液を室温で 9 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮し、標題化合物 (0.611 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR :  $\delta$  1.62-1.86 (2H, m), 1.94-2.14 (2H, m), 2.51-2.69 (1H, m),  
15 3.12-3.50 (2H, m), 3.80-3.97 (1H, m), 4.11-4.28 (1H, m), 9.70 (1H, s).

#### 参考例 6

1-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペリジン-4-カルバルデヒド



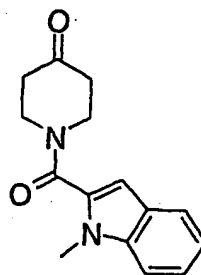
20 参考例 5 と同様にして、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR :  $\delta$  1.52-1.82 (2H, m), 1.92-2.11 (2H, m), 2.51-2.69 (1H, m),

3.17-3.39 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.20-4.42 (2H, m), 6.60 (1H, s),  
7.10-7.19 (1H, m), 7.28-7.40 (2H, m), 7.63 (1H, d), 9.72 (1H, s).

# 参考例 7

1-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリドン



5

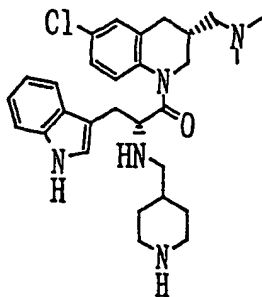
4-ピペリドン・塩酸塩・一水和物(2.3 g)のアセトニトリル(30 ml)懸濁液に、  
1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(2.25 ml)を室温に加え、15 分間  
撹拌した。この反応液に 1-メチルインドール-2-カルボン酸(2.63 g)、  
WSC(4.31 g)、HOBt(3.45 g)のアセトニトリル(30 ml)溶液を室温に加え、2 時  
10 間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出  
した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲル  
カラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン=1:4~酢酸エチ  
ル)で精製し、標題化合物(3.5 g)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR : δ 2.56 (4H, t, J = 6.2 Hz), 3.89 (3H, s), 4.07 (4H, t, J =  
15 6.2 Hz), 6.70 (1H, s), 7.12 - 7.21 (1H, m), 7.30 - 7.41 (2H, m), 7.64  
(1H, dd, J = 0.9, 7.8 Hz).

# 参考例 8

(2R)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-  
1-キノリニル)-3-(1-インドール-3-イル)-1-オキソ-N-(4-ピペリジニルメチ  
20 ル)-2-プロパンアミン



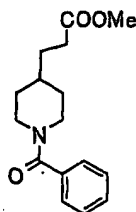


(2R)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-3-(1-インドール-3-イル)-1-オキソ-N-[[1-(トリフルオロアセチル)-4-ピペリジニル]メチル]-2-プロパンアミン (206 mg) のメタノール溶液 (4 ml) に 10%炭酸カリウム水溶液 (2 ml) を加えた。反応液を室温で 5 時間攪拌後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた非晶状粉末を IPE で洗浄し、標題化合物 (173 mg) を得た。

IR (KBr) : 3294, 2916, 1653, 1488, 1093, 742  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 10 参考例 9

3-(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)プロパン酸メチル



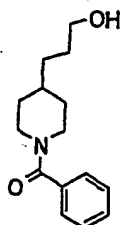
3-(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)プロパン酸 (2.01 g) のメタノール (30 ml) 溶液に氷冷下塩化チオニル (1.09 g) を滴下した。この溶液を氷冷下 1 時間攪拌し、減圧下溶媒を留去した。残さを酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水、水および飽和食塩水で洗浄後乾燥した ( $\text{MgSO}_4$ )。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、標題化合物 (1.99 g) を無色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  1.20 (2H, br), 1.58 - 1.68 (2H, m), 1.60 (3H, br), 2.36 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 2.90 (2H, br), 3.68 (3H, s), 3.70 (1H, br), 4.70

(1H, br), 7.39 (5H, s).

参考例 10

3-(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)-1-プロパノール

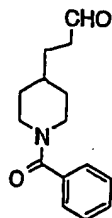


- 5 3-(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)プロパン酸メチル (1.99 g)、LiBH<sub>4</sub> (0.24 g, 10.8 mmol)、メタノール (0.35 g, 10.8 mmol) のエーテル溶液を 45°C で 30 分間還流した。反応溶液に氷冷下 1N 塩酸 (10 ml) を加え、10 分間攪拌後、溶液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を 1N 塩酸、水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1 ~ 酢酸エチル) で精製して、標題化合物 (1.04 g) を無色オイルとして得た。
- 10

<sup>1</sup>H-NMR: δ 1.20 (2H, br), 1.32 - 1.40 (2H, m), 1.47 - 1.64 (2H, m), 1.60 (3H, br), 2.90 (2H, br), 3.64 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.70 (1H, br), 4.70 (1H, br), 7.39 (5H, s).

15 参考例 11

3-(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)プロパナール



- 3-(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)-1-プロパノール (1.04 g)、2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ フリーラジカル (0.006 g) および NaBr (0.48 g) のトルエン/酢酸エチル/水 (6/6/1) 溶液 (39 ml) を氷冷下激しく攪拌しながら、NaHCO<sub>3</sub> (1.06 g) および NaOCl (5% 溶液; 6.8 ml) の混合溶液
- 20

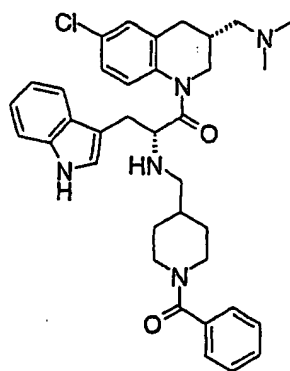
(24 ml) を 40 分間かけて滴下した。反応液を氷冷下 10 分間攪拌後、有機層を分離し、水層をトルエン/THF(10/1)で抽出した。抽出画分は有機層と併せて KI(0.83 g)の 10% KHSO<sub>4</sub> 溶液と 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> の混合溶液で洗浄後、乾燥した (MgSO<sub>4</sub>)。減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (0.61 g) を黄色固体として得た。

5 <sup>1</sup>H-NMR : δ 1.20 (2H, br), 1.58 - 1.65 (2H, m), 1.60 (3H, br), 2.35 - 2.55 (2H, m), 2.80 (2H, br), 3.70 (1H, br), 4.70 (1H, br), 7.39 (5H, s), 9.79 (1H, t, J = 1.6 Hz).

MASS (FAB) m/z 246 [(M+H)<sup>+</sup>], 491 [(2M+H)<sup>+</sup>].

#### 実施例 1

10 (2R)-N-[(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)メチル]-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-3-(1-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-プロパンアミン



15 (2R)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-3-(1-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-プロパンアミン (1.23 g) のエタノール(25 ml)溶液に、4-ホルミル-1-ベンゾイルピペリジン (0.78 g) を室温で加え、15 分間攪拌した。この反応混合液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(763 mg)を室温で加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌後、溶媒を留去した。残さに飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、テトラヒドロフラン / 酢酸エチル=1/1 で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。

20 残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル～酢酸エチル

/エタノール=10/1)で精製した。得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル~酢酸エチル/エタノール=10/1~5/1~3/1)で精製し、標題化合物(1.12 g)を非晶状粉末として得た。

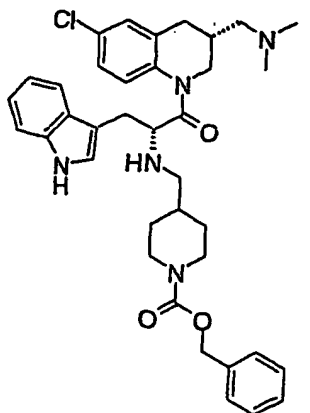
IR (KBr): 2910, 1615, 1487, 1435, 1275, 740, 709  $\text{cm}^{-1}$ .

5 MASS (FAB)  $m/z$  612  $[(M+H)^+]$ .

以下の実施例 2~7 に記載の化合物は実施例 1 と同様にして合成した。

#### 実施例 2

4-({[(1R)-2-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]アミノ}メチル)-1-ピペリジンカルボン酸ベンジル

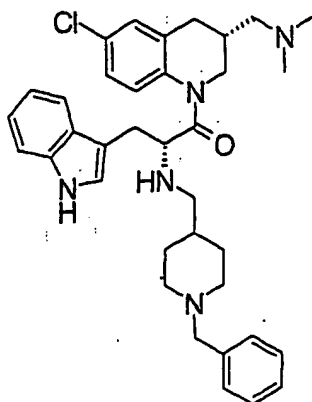


IR (KBr): 2917, 1687, 1486, 1091, 739  $\text{cm}^{-1}$ .

MASS (FAB)  $m/z$  642.4  $[(M+H)^+]$ .

#### 実施例 3

15 (2R)-N-[(1-ベンジル-4-ピペリジニル)メチル]-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-3-(1-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-プロパンアミン

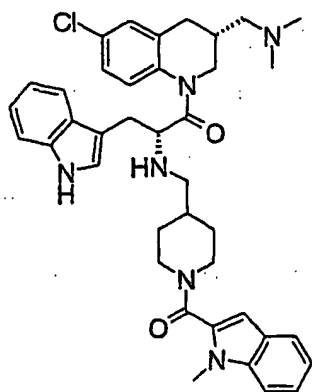


IR (KBr): 2909, 1644, 1485, 1091, 739  $\text{cm}^{-1}$ .

MASS (FAB)  $m/z$  598.4  $[(M+H)^+]$ .

#### 実施例 4

- 5 (2R)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-3-(1-インドール-3-イル)-N-({1-[(1-メチル-1-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジニル}メチル)-1-オキシ-2-プロパンアミン

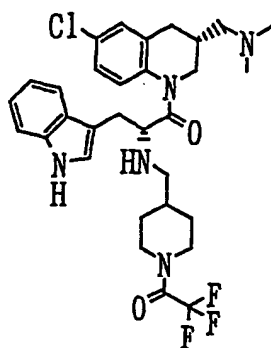


IR (KBr): 2819, 1613, 1484, 739  $\text{cm}^{-1}$ .

- 10 MASS (FAB)  $m/z$  665.4  $[(M+H)^+]$ .

#### 実施例 5

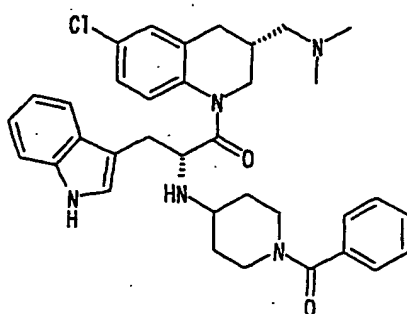
- (2R)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-3-(1-インドール-3-イル)-1-オキシ-N-{[1-(トリフルオロアセチル)-4-ピペリジニル]メチル}-2-プロパンアミン



IR (KBr) : 3324, 2920, 1684, 1487, 1457, 1202, 1141, 743  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 6

1-ベンゾイル-N-[(1R)-2-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-  
5 1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オ  
キソエチル]ピペリジン-4-アミン

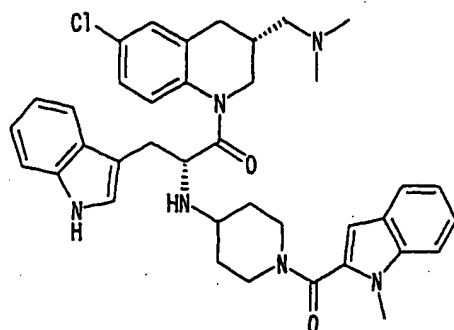


IR (KBr) : 2932, 1614, 1435, 1095, 742  $\text{cm}^{-1}$

MASS (FAB)  $m/z$  598.3  $[(M+H)^+]$ .

#### 10 実施例 7

N-[(1R)-2-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒド  
ロ-1-キノリニル)-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]-1-[(1-  
メチル-1-インドール-2-イル)カルボニル]ピペリジン-4-アミン

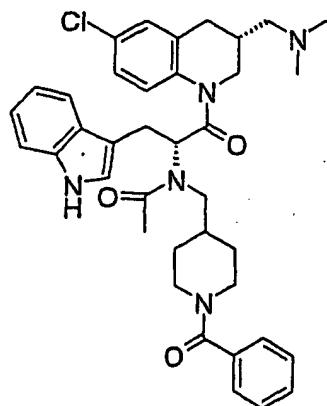


IR (KBr): 2936, 1620, 1484, 1227, 740  $\text{cm}^{-1}$

MASS (FAB)  $m/z$  651.4  $[(M+H)^+]$ .

#### 実施例 8

- 5 N-[(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)メチル]-N-[(1R)-2-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]アセトアミド



- 10 (2R)-N-[(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)メチル]-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-3-(1-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-プロパンアミン(200 mg)とトリエチルアミン(47 ml)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に、塩化アセチル(23 ml)を氷冷下に加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/4~酢酸エチル~酢酸エチル/エタノール=20/1)で精製した。得られた非晶状粉末を IPE/ヘ

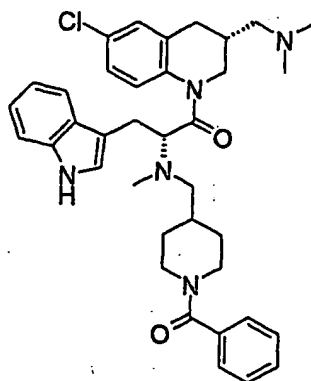
キサンで洗浄し、標題化合物 (150 mg) を得た。

IR (KBr) : 2926, 1626, 1487, 1446, 1275, 742, 709  $\text{cm}^{-1}$ .

MASS (FAB)  $m/z$  654  $[(M+H)^+]$

#### 実施例 9

- 5 (2R)-N-[(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)メチル]-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-3-(1-インドール-3-イル)-N-メチル-1-オキシ-2-プロパンアミン



- 10 (2R)-N-[(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)メチル]-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-3-(1-インドール-3-イル)-1-オキシ-2-プロパンアミン (200 mg) のアセトニトリル (15 ml) 溶液に、37%ホルマリン (0.122 ml) を室温で加え、5 分間攪拌した。次いでこの反応液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (139 mg) を室温で加え、1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。
- 15 有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン/酢酸エチル = 1/4 ~ 酢酸エチル) で精製した。得られた非晶状粉末を IPE/ヘキサンで洗浄し、標題化合物 (112 mg) を得た。
- IR (KBr) : 2929, 1630, 1487, 1457, 1272, 740, 708  $\text{cm}^{-1}$ .

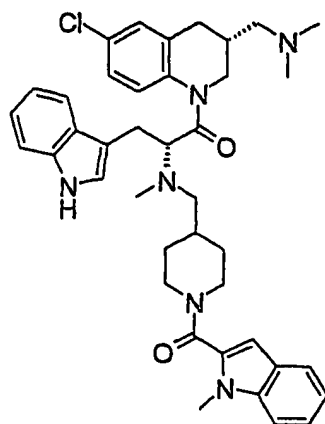
MASS (FAB)  $m/z$  626  $[(M+H)^+]$

- 20 以下の実施例 10~12 に記載の化合物は実施例 9 と同様にして合成した。

#### 実施例 10



(2R)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-  
1-キノリニル)-3-(1-インドール-3-イル)-N-メチル-N-({1-[(1-メチル-1-イン  
ドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジニル}メチル)-1-オキソ-2-プロパンア  
ミン



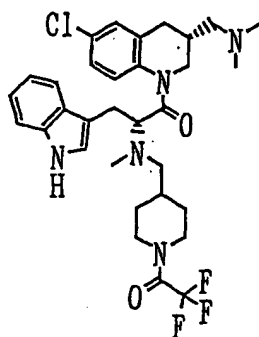
5

IR (KBr): 2928, 1626, 1487, 1457, 1231, 739  $\text{cm}^{-1}$ .

MASS (FAB)  $m/z$  679  $[(M+H)^+]$

#### 実施例 11

(2R)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-  
1-キノリニル)-3-(1-インドール-3-イル)-N-メチル-1-オキソ-N-{{1-(トリフ  
10 フロロアセチル)-4-ピペリジニル}メチル}-2-プロパンアミン

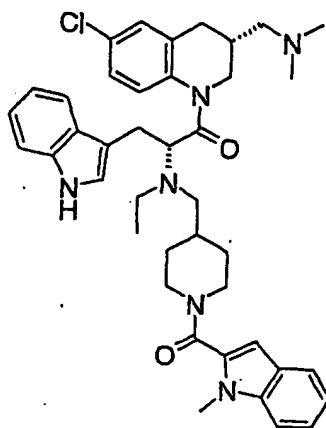


IR (KBr): 3333, 1684, 1653, 1487, 1457, 1200, 1142, 743  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 12

15 (2R)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-

1-キノリニル)-N-エチル-3-(1-インドール-3-イル)-N-({1-[(1-メチル-1-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジニル}メチル)-1-オキソ-2-プロパンアミン

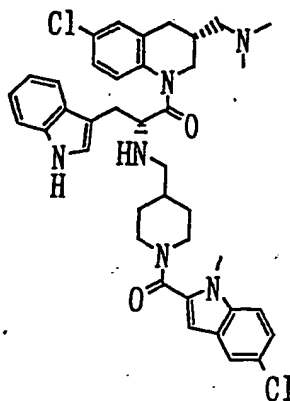


5 IR (KBr): 2920, 1635, 1486, 1457, 1228, 740  $\text{cm}^{-1}$ .

MASS (FAB)  $m/z$  693  $[(M+H)^+]$

#### 実施例 13

(2R)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-N-({1-[(5-クロロ-1-メチル-1-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジニル}メチル)-3-(1-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-プロパンアミン



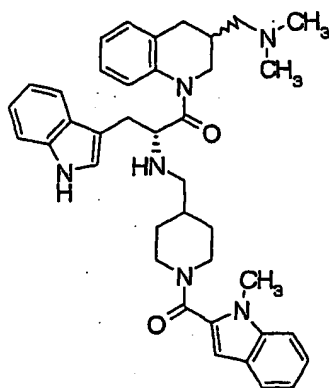
(2R)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-3-(1-インドール-3-イル)-1-オキソ-N-(4-ピペリジニルメチル)

ル)-2-プロパンアミン(151 mg)のアセトニトリル(3 ml)および THF(3 ml)混合溶液に、5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 (65 mg)、WSC(71 mg)、HOBt(47 mg)を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に 10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を、飽和食塩水で洗浄し、

- 5 乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；酢酸エチル/ヘキサン=4:1)で精製し、標題化合物(171 mg)を非晶状粉末として得た。  
IR (KBr): 3294, 2933, 1624, 1457, 742  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 14

- (2R)-1-((3RS)-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリ  
10 ニル)-3-(1-インドール-3-イル)-N-({1-[(1-メチル-1-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジニル}メチル)-1-オキシ-2-プロパンアミン



- (2R)-1-[(3RS)-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノ  
リニル]-3-(1-インドール-3-イル)-1-オキシ-2-プロパンアミン(0.30 g)のエ  
15 タノール(15 ml)溶液に、1-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピ  
ペリジン-4-カルバルデヒド(0.324 g)を室温に加え、15 分間攪拌した。反応混  
合液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(203 mg)を室温に加えた。反応  
液を室温で 8 時間攪拌後、溶媒を留去した。残さに飽和炭酸水素ナトリウム水  
を加え、テトラヒドロフラン/酢酸エチル (1/1) で抽出した。有機層を飽和食  
20 塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー  
(展開溶媒：酢酸エチル～酢酸エチル/エタノール=20/1)で精製した。得られた

残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル～酢酸エチル/エタノール=10/1～5/1)で精製し、標題化合物(0.170 g)を非晶状粉末として得た。

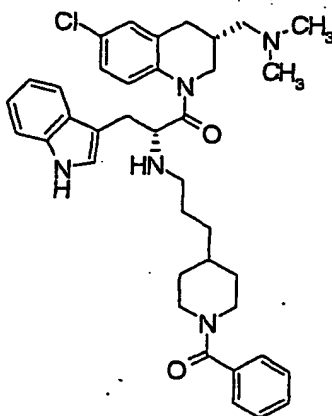
IR (KBr): 2938, 1634, 1491, 1447, 1275, 1111, 741, 710  $\text{cm}^{-1}$ .

5 MASS (FAB)  $m/z$  631  $[(M+H)^+]$ .

以下の実施例 15～16 に記載の化合物は実施例 14 と同様に合成した。

#### 実施例 15

N-[3-(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)プロピル]-N-[(1R)-2-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-1-(1-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル]アミン

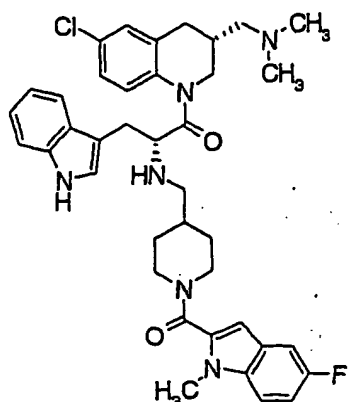


IR(KBr) 3268, 2930, 1628, 1445, 1277, 741  $\text{cm}^{-1}$ .

MASS (FAB)  $m/z$  640  $[(M+H)^+]$ .

#### 実施例 16

15 (2R)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-N-({1-[(5-フルオロ-1-メチル-1-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジニル}メチル)-3-(1-インドール-3-イル)-1-オキシ-2-プロパンアミン

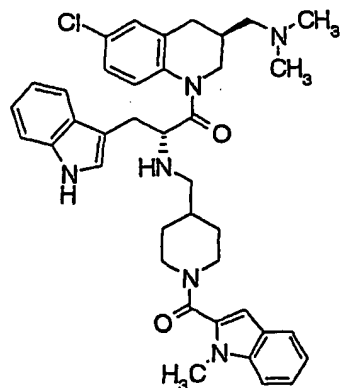


IR(KBr) 3301, 2934, 1632, 1460, 1235, 743  $\text{cm}^{-1}$ .

MASS (FAB)  $m/z$  683  $[(M+H)^+]$ .

#### 実施例 17

- 5 (2R)-1-((3S)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-3-(1-インドール-3-イル)-N-({1-[(1-メチル-1-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジニル}メチル)-1-オキソ-2-プロパンアミン



- 10 (2R)-1-[(3S)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル]-3-(1-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-プロパンアミン (1.52 g)のエタノール(30 ml)溶液に、1-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペリジン-4-カルバルデヒド(1.50 g)を室温に加え、30 分間撹拌した。反応混合液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.94 g)を室温に加えた。反応液を室温で 12 時間撹拌後、溶媒を留去した。残さに飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾
- 15

乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル～酢酸エチル/エタノール=20/1)で精製した。得られた残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル～酢酸エチル/エタノール=10/1～5/1)で精製し、標題化合物(0.95 g)を非晶状粉末として得た。

5 IR (KBr): 2938, 1626, 1485, 1462, 1269, 1233, 1094, 739  $\text{cm}^{-1}$ .

MASS (FAB)  $m/z$  666  $[(M+H)^+]$ .

#### 製剤例 1

	(1) 実施例 1 で得られた化合物	50.0 mg
	(2) ラクトース	34.0 mg
10	(3) トウモロコシ澱粉	10.6 mg
	(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5.0 mg
	(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4 mg
	(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20.0 mg
	計	120.0 mg

15 常法に従い上記 (1) ~ (6) を混合し、錠剤機により打錠し、錠剤を得た。

#### 実験例 1

以下に本発明化合物の薬理作用を具体的に示すが、これらに限定されるものではない。なお、大腸菌を用いての遺伝子操作法は、モレキュラー・クローニング (Molecular Cloning)、1989年度版に記載の方法に従った。

20 (1) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ 4 (hSSTR4) DNA のクローニング

公知のヒト SSTR4 DNA の塩基配列 [Rohrer ら、プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci., USA) 90 巻、4196-4200 頁、1993 年] に基づき、DNA オリゴマー、S4-1 および S4-2 を合成した。S4-1 の配列は、  
 25 5' -GGCTCGAGTCACCATGAGCGCCCCCTCG-3' (配列番号: 1) であり、S4-2 の配列は、

5' -GGGCTCGAGCTCCTCAGAAGGTGGTGG-3' (配列  
番号: 2)である。

鑄型としては、ヒト染色体DNA (クロンテック社、カタログ番号 CL6550-  
1) を用いた。該DNA 0.5 ng に上記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol  
5 ずつ加え、Pfu DNAポリメラーゼ (ストラタギーン(株)) 2.5 単位を用い  
てポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) を行なった。反応液組成は、Pfu DNAポ  
リメラーゼに添付された指示書に従った。

反応条件は、94°Cで1分間、66°Cで1分間、75°Cで2分間を1サイク  
ルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動し  
10 たところ、目的とするサイズ (約1.2 kb) のDNA断片が特異的に増幅され  
ていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法にしたがって回収し、Hinc  
II サイトで開裂したプラスミドpUC118に接続し、コンピテントセルであ  
る大腸菌 (Escherichia coli) JM109に形質転換した。該DNA断片を含  
むプラスミドを有する形質転換体を選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析  
15 装置ALF DNAシーケンサー (ファルマシア社製) で挿入DNA断片の塩基  
配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記の  
Rohrer らの報告に記載された配列と完全に一致した。

(2) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (hSSTR4) D  
NAの発現プラスミドの構築

20 CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞での発現ベクターとしては、pA  
KKO-111を用いた。pAKKO-111は次のようにして構築した。特開  
平5-076385号公報に記載のpTB1417から制限酵素 (HindIII  
I) および制限酵素 (ClaI) 処理によってSR $\alpha$ プロモーターおよびpoly  
A付加シグナルを含む1.4 kb のDNA断片を得た。また、pTB348  
25 (Naruo, K. et al. バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・  
コミュニケーションズ (Biochem. Biophys. Res. Commun.)、128 巻、256-  
264 頁(1985)) から制限酵素 (ClaI) および制限酵素 (SalI) 処理によ

リジヒドロ葉酸還元酵素遺伝子 (dhfr) を含む 4.5 kb の DNA 断片を得た。これらの DNA 断片を T4 ポリメラーゼ処理により末端を平滑末端にした後、T4 リガーゼにより連結し、pAKKO-111 プラスミドを構築した。

次に、ヒト・SSTR4 DNA断片を有するプラスミド 5  $\mu$ g を制限酵素 (XhoI) で消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR4 をコードする 1.2 kb の DNA 断片を回収した。そして、上記の発現ベクター pAKKO-111 (5.5 kb) 1  $\mu$ g を制限酵素 (SalI) で消化し、ヒト・SSTR4 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作製した。該発現ベクター断片と 1.2 kb の DNA 断片とを T4 DNA リガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌 JM109 に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR4 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミド pA1-11-hSSTR4 を得た。この形質転換体は大腸菌 (*Escherichia coli*) JM109/pA-1-11-hSSTR4 と表示した。

(3) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ 4 (hSSTR4) DNA の CHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞  $1 \times 10^6$  細胞を、直径 8 cm のシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハム F12 培地で 24 時間培養し、この細胞に上記で得たヒト・SSTR4 DNA 発現プラスミド pA-1-11-hSSTR4、10  $\mu$ g をリン酸カルシウム法 (Cell Pfect Transfection Kit; Pharmacia 社製) で導入した。導入 24 時間後、培地を 10%透析ウシ胎児血清を含むダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM) に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、dhfr<sup>+</sup>細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を以下の方法で測定した。ヒト・SSTR4 受容体発現細胞株を測定用緩衝液 [50 mM トリス-塩酸、1 mM EDTA、5 mM 塩化マグネシウム、0.1% BSA、0.2 mg/ml バシトラシン、10  $\mu$ g/ml ロイペプチン、



1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ペプスタチン、200 units/ml アプロチニン (pH 7.5) で希釈し、細胞数を200  $\mu\text{l}$  あたり  $2 \times 10^4$  個に調製した。200  $\mu\text{l}$  をチューブに分注し、5 nM [ $^{125}\text{I}$ ] -ソマトスタチン-14 (2000 Ci/mmol, アマシヤム社製) 2  $\mu\text{l}$  を添加し、25°C、60分間インキュベーションした。また、

5 非特異的結合量 (NSB) を測定するために、ソマトスタチン-14 ( $10^{-4}$  M) 2  $\mu\text{l}$  を加えたチューブもインキュベーションした。洗浄用緩衝液 [50 mM トリス-塩酸、1 mM EDTA、5 mM 塩化マグネシウム (pH 7.5)] (1.5 ml) を添加し、GF/F ガラス繊維ろ紙 (Whatman 社) でろ過、さらに同緩衝液 (1.5 ml) で洗浄した。ろ紙の [ $^{125}\text{I}$ ] を  $\gamma$ -カウンターで測定した。かくして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、hSSTR4-1-2 を選択した。

#### (4) ラット・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (rSSTR4) DNAのクローニング

公知のラットSSTR4 DNAの塩基配列 [Bito. H ら、J. Biol. Chem., 15 269 巻、12722-12730 頁、1994 年] に基づき、DNAオリゴマー、S4-3およびS4-4を合成した。

S4-3の配列は、5' -AAGCATGAACACGCCTGCAACTC-3' (配列番号：3) であり、S4-4の配列は、5' -GGTTTTTCAGAAAGTAGTGGTCTT-3' (配列番号：4) である。

20 鋳型としては、Sprague-Dawley ラットから染色体DNAをEasy-DNA TMKIT (インビトロゲン (Invitrogen) 社製) を用いて調製したものを使用した。該DNA 0.5 ng に上記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol ずつ加え、TaKaRa LAPCR KIT (タカラ (TaKaRa) 社製) を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行なった。

25 反応条件は、95°Cで30秒間、65°Cで2分30秒間を1サイクルとして、30サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約1.2 kb) のDNA断片が特異的に増幅されていた。該

DNA断片をアガロースゲルから常法にしたがって回収し、ORIGINAL T A CLONING KIT (Invitrogen 社製) のベクター (p CRTM2.1 (商品名)) に接続し、コンピテントセルである大腸菌 (*Escherichia coli*) J M 1 0 9 に形質転換した。該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置 ALF DNAシーケンサー (ファルマシア社製) で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記の Bito. H らの報告に記載された配列と完全に一致した。

(5) ラット・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (r S S T R 4)  
10 DNAの発現プラスミドの構築

CHO細胞での発現ベクターとしては、上記の p A K K O - 1 1 1 を用いた。上記で得られたラット・S S T R 4 DNA断片を有するプラスミド 5  $\mu$ g を制限酵素 (E c o R I) で消化し、T4 DNA polymerase 処理した後、1 %アガロースゲル電気泳動を行い、ラット・S S T R 4 をコードする 1.2 kb のDNA断片を回収した。そして、上記の発現ベクター p A K K O - 1 1 1 (5.5 kb) 1  $\mu$ g を制限酵素 (C l a I) で消化、T4 DNA polymerase、および Alkaline Phosphatase 処理し、ラット・S S T R 4 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作製した。該発現ベクター断片と 1.2 kb のDNA断片とを T4 DNA リガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌 J M 1 0 9 に導入し、形質転換体の中からラット・S S T R 4 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミド p A 1 - 1 1 - r S S T R 4 を得た。この形質転換体は大腸菌 (*Escherichia coli*) J M 1 0 9 / p A - 1 - 1 1 - r S S T R 4 と表示した。

(6) ラット・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (r S S T R 4)  
25 DNAのCHO (d h f r<sup>-</sup>) 細胞への導入と発現

CHO (d h f r<sup>-</sup>) 細胞  $1 \times 10^6$  細胞を、直径 8 cm のシャーレを用いて、10 %ウシ胎児血清を含む  $\alpha$ -MEM 培地 (リボヌクレオシド・デオキシヌクレ

オシド含有)で24時間培養し、この細胞に、上記で得たラット・SSTR4 DNA発現プラスミド 1 pA-1-11-rSSTR4、10  $\mu$ g をリン酸カルシウム法 (Cell Pfect Transfection Kit; Pharmacia) で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含む $\alpha$ -MEM培地 (リボヌクレオシド・デオキシヌクレオシド不含) 培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、dhfr<sup>+</sup>細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を上記記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、rSSTR4-20-25を選択した。

(7) ソマトスタチンレセプター4を含有するCHO細胞膜画分の調製

ヒトおよびラット・ソマトスタチンレセプター4発現CHO細胞株、hSSTR4-1-2、あるいはrSSTR4-20-25 ( $1 \times 10^9$ 個) を5 mM EDTAを添加したリン酸緩衝生理食塩水 (PBS-EDTA) に浮遊させ遠心した。細胞のペレットに細胞用ホモジネートバッファー (10 mM NaHCO<sub>3</sub>、5 mM EDTA、pH 7.5) を10 ml 加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400  $\times$  gで15分間遠心して得られた上清をさらに100,000  $\times$  gで1時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を2 ml のアッセイバッファー [25 mM Tris-HCl、1 mM EDTA (エチレンジアミン四酢酸)、0.1% BSA (ウシ血清アルブミン)、0.25 mM PMSF (フェニルメチルスルホニルフルオリド)、1  $\mu$ g/ml ペプスタチン、20  $\mu$ g/ml ロイペプチン、10  $\mu$ g/ml フォスフォラミドン、pH 7.5] に懸濁し、100,000  $\times$  gで1時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び20 ml のアッセイバッファーに懸濁し、分注して、-80°Cで保存し、使用の都度解凍して用いた。

実験例2

(1) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1 (SSTR1) DN

## Aのクローニング

公知のヒト・SSTR1 cDNAの塩基配列〔プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci., USA), 89巻、251-255頁、1992年〕に基づき、DNAオリ  
5 ギマーS1-1およびS1-2を合成した。S1-1の配列は、5'-GGTC  
GACCTCAGCTAGGATGTTCCCCAATG-3' (配列番号:  
5) であり、S1-2の配列は、5'-GGTCGACCCGGGCTCAGA  
GCGTCGTGAT-3' (配列番号: 6) である。鋳型としては、ヒト染色  
体DNA (クロンテック社、カタログ番号CL6550-1) を用いた。該DN  
10 A 0.5 ngに前記のDNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、PfuD  
NAポリメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連  
鎖反応を行った。反応液組成は、該PfuDNAポリメラーゼに添付された指示  
書に従った。反応条件は、94°Cで1分間、63°Cで1分間、75°Cで2分間を  
1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電  
15 気泳動したところ、目的とするサイズ (約1.2 kb) のDNA断片が特異的に  
増幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法に従って回収し、Hin  
c II サイトで開裂したpUC118に接続し、コンピテントセルであるエシェリ  
ヒア コリ (Escherichia coli) JM109に形質転換した。該DNA断片を  
含むプラスミドを有する形質転換体を選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解  
20 析装置ALF DNAシーケンサー (ファルマシア社製造) で挿入DNA断片の  
塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記の文  
献に記載された配列と完全に一致した。

(2) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1 (SSTR1) DN  
Aの発現プラスミドの構築

25 CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞での発現ベクターとしては、pA  
KKO-111を用いた。pAKKO-111は次のように構築した。特開平5  
-076385号公報に記載のpTB1417からHind III およびCla

I 処理によってSR $\alpha$ プロモーターおよびpolyA付加シグナルを含む1.4 kbのDNA断片を得た。また、pTB348〔バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochem. Biophys. Res. Commun.), 128, 256-264頁, 1985年〕からCla I およびSal I 処理によりジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) 遺伝子を含む4.5 kbのDNA断片を得た。これらのDNA断片をT4ポリメラーゼ処理により末端を平滑末端にした後、T4リガーゼにより連結し、pAKKO-111プラスミドを構築した。次に前記(1)で得られたヒト・SSTR1 DNA断片を有するプラスミド5  $\mu$ gを制限酵素Sal I で消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR1をコードする1.2 kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111 (5.5 kb) 1  $\mu$ gをSal I で消化し、ヒト・SSTR1 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.2 kbのDNA断片をT4DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR1 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR1を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリJM109/pA-1-11-SSTR1と表示する。

(3) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1 (SSTR1) DNAのCHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞 $1 \times 10^6$ 細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(2)で得たヒト・SSTR1 cDNA発現プラスミド1 pA-1-11-SSTR1、10  $\mu$ gをリン酸カルシウム法 (Cell Pfect Transfection Kit; Pharmacia) で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、DHFR<sup>+</sup>細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、ソマトスタチン蛋白質活性を以下の方法で測定した。ヒ

ト・SSTR cDNA発現細胞株を測定用緩衝液〔50 mMのトリス塩酸、1 mMのEDTA、5 mMの塩化マグネシウム、0.1%のBSA、0.2 mg/mlのバシトラシン、10  $\mu$ g/mlのロイペプチン、1  $\mu$ g/mlのペプスタチン、200 units/mlのアプロチニン (pH 7.5)〕で希釈し、細胞数を200  $\mu$ l当たり $2 \times 10^4$ 個に調整した。200  $\mu$ lをチューブに分注し、5 nM [ $^{125}$ I]-ソマトスタチン-14 (2000 Ci/mmol, Amersham) 2  $\mu$ lを添加し、25°C、60分間インキュベーションした。また、非特異的結合量 (NSB) を測定するために、ソマトスタチン-14 ( $10^{-4}$  M) 2  $\mu$ lを加えたチューブもインキュベーションした。洗浄用緩衝液〔50 mMのトリス塩酸、1 mMのEDTA、5 mMの塩化マグネシウム (pH 7.5)〕 (1.5 ml) を添加し、GF/Fガラス繊維ろ紙 (Whatman 社) でろ過、さらに同緩衝液 (1.5 ml) で洗浄した。ろ紙の [ $^{125}$ I] を $\gamma$ -カウンターで測定した。このようにして、ソマトスタチン結合性の高い細胞株、SSTR 1-8-3を選択した。

15 (4) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2 (SSTR 2) DNAのクローニング

公知のヒト・SSTR 2 cDNAの塩基配列〔プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci., USA), 89巻、251-255頁、1992年〕に基づき、DNAオリゴマーPT-1およびPT-2を合成した。PT-1の配列は、5'-GGTCGACACCATGGACATGGCGGATGAG-3' (配列番号: 7) であり、PT-2の配列は、5'-GGTCGACAGTTCAGATACTGGTTTGG-3' (配列番号: 8) である。ヒト下垂体cDNA (クロンテック社、カタログ番号7173-1) を鋳型として用いた。該cDNA 1 ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、Taq DNAポリメラーゼ (宝酒造(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、前記Taq DNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、

94℃で30秒間、52℃で20秒間、72℃で60秒間を1サイクルとして、30サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ(約1.1kb)のDNA断片が特異的に増幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法に従って回収し、Hinc II サイトで  
5 開裂したpUC118に接続し、コンピテントセルであるエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109に形質転換した。該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を2株(No. 5 および No.7) 選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置373ADNAシーケンサー(アプライドバイオシステム社製)で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、No.5 株のSal I - Bst P I間の770ベース断片の配列中に点変異が1ヶ所確認され、No.7 株  
10 のBst P I-Sal I間の360ベース断片の配列中に点変異が1ヶ所確認された。そこで、No.5 株のBst P I-Sal I断片およびNo.7 株のBst P I-Sal Iを除いた残りの断片を、アガロース電気泳動で精製し、これらをライゲーション反応で繋げたプラスミドを構築した。本プラスミドの挿入DNA断片  
15 の塩基配列を確認したところ、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

#### (5) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2 (SSTR2) DNAの発現プラスミドの構築

CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞での発現ベクターとしては、前記  
(2) 記載のpAKKO-111を用いた。前記(4)で得られたヒト・SSTR2 cDNA断片を有するプラスミド5μgを制限酵素Sal Iで消化した後、  
20 1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR2をコードする1.1kbのDNA断片を回収した。そして、前記発現ベクターpAKKO-111 (5.5kb) 1μgをSal Iで消化し、ヒト・SSTR2 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.1kbのDNA  
25 断片をT4DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR2 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpAC01を得た。この

形質転換体をエシェリヒア コリ (*Escherichia coli*) JM109/pAC01と表示する。

(6) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2 (SSTR2) DNAのCHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞への導入と発現

- 5 CHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞  $1 \times 10^6$  細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(5)で得たヒト・SSTR2 cDNA発現プラスミド pAC01、 $10 \mu\text{g}$ をリン酸カルシウム法 (Cell Pfect Transfection Kit; Pharmacia) で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、DHFR<sup>+</sup>細胞) を選択した。
- 10 さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、ヒト・SSTR2を高発現する細胞株、SSTR2-HS5-9を選択した。

(7) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNAのクローニング

- 15 公知のヒト・SSTR3 cDNAの塩基配列 [モレキュラーエンドクリノロジー (Mol. Endocrinol.), 6巻, 2136-2142頁、1992年] に基づき、DNAオリゴマー、S3-1およびS3-2を合成した。S3-1の配列は、5'-GGTCGACCTCAACCATGGACATGCTTCATC-3' (配列番号: 9) であり、S3-2の配列は、5'-GGTCGACTTTCC
- 20 CCAGGCCCTACAGGTA-3' (配列番号: 10) である。鋳型としては、ヒト染色体DNA (クロンテック社、カタログ番号CL6550-1) を用いた。該DNA 0.5 ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、PfuDNAポリメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、PfuDNAポリメラーゼに添
- 25 付された指示書に従った。反応条件は、94°Cで1分間、63°Cで1分間、75°Cで2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約1.3 kb) のDNA



断片が特異的に増幅されていた。塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

(8) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNAの発現プラスミドの構築

- 5 CHO細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111を用いた。前記(7)で得られたヒト・SSTR3 DNA断片を有するプラスミド5  $\mu$ gを制限酵素Sal Iで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR3をコードする1.3 kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111 (5.5 kb) 1  $\mu$ gをSal Iで消化し、ヒト・SSTR3 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクターと1.3 kbのDNA断片とをT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR3 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR3を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109/pA-1-11-SSTR3と表示する。
- 10
- 15

(9) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNAのCHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞への導入と発現

- CHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞1  $\times$  10<sup>6</sup>細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(5)で得たヒト・SSTR3 DNA発現プラスミド pA-1-11-SSTR3、10  $\mu$ gをリン酸カルシウム法で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すなわち、DHFR<sup>+</sup>細胞)を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を前記(3)記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR3-1
- 20
- 25

5-19を選択した。

(10) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ (SSTR5) DNAのクローニング

公知のヒト・SSTR5 cDNAの塩基配列 [Biochem. Biophys. Res. Commun., 195巻, 844-852頁, 1993年] に基づき、DNAオリゴマー、S5-1およびS5-2を合成した。S5-1の配列は、5'-GGTCGACCACCATGGAGCCCCCTGTTCCC-3' (配列番号: 11) であり、S5-2の配列は、5'-CCGTCGACACTCTCACAGCTTGCTGG-3' (配列番号: 12) である。鋳型としては、ヒト染色体DNA (クロンテック社、カタログ番号CL6550-1) を用いた。該DNA 0.5 ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、PfuDNAポリメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、PfuDNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94°Cで1分間、66°Cで1分間、75°Cで2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約1.1 kb) のDNA断片が特異的に増幅されていた。前記(1)記載の方法により該DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

(11) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ5 (SSTR5) DNAの発現プラスミドの構築

CHO細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111を用いた。前記(10)で得られたヒト・SSTR5 DNA断片を有するプラスミド5 μgを制限酵素Sal Iで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR5をコードする1.1 kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111 (5.5 kb) 1 μgをSal Iで消化し、ヒト・SSTR5 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作

成した。該発現ベクター断片と1.1 kbのDNA断片とをT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR5 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR5を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109/pA-1-11-SSTR5と表示する。

(12) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ5 (SSTR5) DNAのCHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞 $1 \times 10^6$ 細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(11)で得たヒト・SSTR5 cDNA発現プラスミド pA-1-11-SSTR5、 $10 \mu\text{g}$ をリン酸カルシウム法で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すなわち、DHFR<sup>+</sup>細胞)を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を前記(3)記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR5-32-4を選択した。

### 実験例3 $^{125}\text{I}$ -ソマトスタチン結合阻害率の測定

実験例1および2で調製した各膜画分を使って、被検物質の受容体結合阻害率(%)を求めた。

膜画分をアッセイ用バッファーで希釈して、 $3 \mu\text{g/ml}$ とし、チューブに173  $\mu\text{l}$  ずつ分注した。被検物質を溶解したDMSO溶液2  $\mu\text{l}$  と、200 pMの放射標識化ソマトスタチン-14 ( $^{125}\text{I}$ -ソマトスタチン-14: アマシャム社製) 25  $\mu\text{l}$  とを同時に添加した。最大結合量を測定するために、DMSO 2  $\mu\text{l}$  と200 pMの $^{125}\text{I}$ -ソマトスタチン25  $\mu\text{l}$  とを添加した反応液を調製した。また、非特異的結合を測定するために、100  $\mu\text{M}$  のソマトスタチンの

DMSO溶液 2  $\mu$ l と 200 pM の  $^{125}$ I-ソマトスタチン-14 の溶液 25  $\mu$ l とを添加した反応液も同時に調製した。25  $^{\circ}$ Cで60分間反応させた後、ポリエチレンイミン処理したワットマングラスフィルター (GF-B) を用いて反応液を吸引ろ過した。ろ過後、 $\gamma$ -カウンターを用いてろ紙上に残った  $^{125}$ I-ソマトスタチン-14 の放射活性を測定した。下式を計算して、各被検物質の結合阻害率 (%) を求めた。

$$(TB - SB) / (TB - NSB) \times 100$$

SB : 化合物を加えたときの放射活性

TB : 最大結合放射活性

10 NSB : 非特異結合放射活性

また、被検物質の濃度を変化させて阻害率を求め、結合を50%阻害する被検物質の濃度 ( $IC_{50}$  値) を Hill プロットより算出した。

(結果)

実施例番号	$IC_{50}$ (nM)		
	SSTR2	SSTR3	SSTR5
4	0.08	100	500
17	0.1	80	500

これより、本発明の化合物 (I) またはその塩は、ヒトおよびラットのソマトスタチン受容体結合阻害作用を有することがわかる。

20

#### 産業上の利用可能性

本発明化合物は、優れたソマトスタチン受容体結合作用を有し、毒性も低い。

したがって、本発明化合物は、哺乳動物の細胞内情報伝達系の異常 (例、過度の亢進または抑制を伴う疾患など)、細胞増殖制御の異常を伴う疾患、ホルモン、増殖因子、生理活性物質などの産生および (または) 分泌の異常を伴う疾患などに有用である。

25

本出願は、日本で出願された特願2000-260890号を基礎としており、

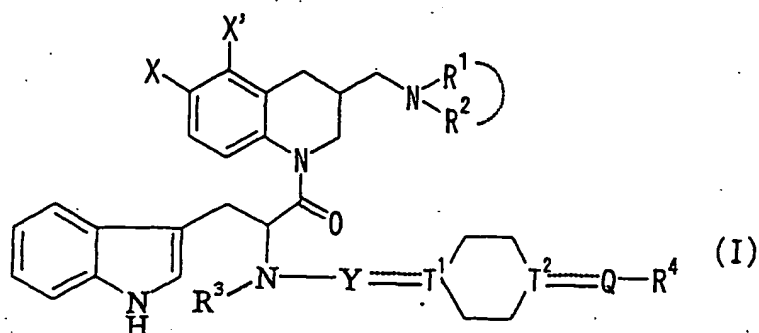
その内容は本明細書中に全て包含されるものである。

#### 配列表フリーテキスト

- 配列表配列番号：1 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴ  
5 ヌクレオチド
- 配列表配列番号：2 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴ  
ヌクレオチド
- 配列表配列番号：3 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴ  
ヌクレオチド
- 10 配列表配列番号：4 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴ  
ヌクレオチド
- 配列表配列番号：5 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴ  
ヌクレオチド
- 配列表配列番号：6 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴ  
15 ヌクレオチド
- 配列表配列番号：7 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴ  
ヌクレオチド
- 配列表配列番号：8 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴ  
ヌクレオチド
- 20 配列表配列番号：9 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴ  
ヌクレオチド
- 配列表配列番号：10 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリ  
ゴヌクレオチド
- 配列表配列番号：11 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリ  
25 ゴヌクレオチド
- 配列表配列番号：12 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリ  
ゴヌクレオチド

## 請求の範囲

## 1. 式



〔式中、XおよびX'は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいアミノを示し；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルキルを示すか、R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し；

Qは結合手または主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを示し；

10 Yは結合手または -CH<sub>2</sub>-Y' - (Y'は結合手または主鎖の原子数1ないし5のスペーサーを示す) を示し；

・・・は単結合または二重結合を示し；

T<sup>1</sup> および T<sup>2</sup> は、それぞれ隣接する・・・が単結合であるとき、同一または異なって、C (R<sup>5</sup>) (R<sup>5</sup>は水素原子、ヒドロキシまたは C<sub>1-6</sub> アルキルを示す) また

15 はNを、隣接する・・・が二重結合であるとき、Cを示し；

R<sup>3</sup> は水素原子、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニルまたはハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニルを示し；

20 R<sup>4</sup> は置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい C<sub>3-9</sub> シクロアルキル基、置換基を有していてもよい3ないし9員飽和複素環基、水素原子またはハロゲン原子を示す。〕で表される化合物またはその塩。

2. XおよびX'の一方が水素原子、フッ素原子または塩素原子、他方がフッ素

原子または塩素原子；

...が単結合； $T^1$ および $T^2$ が、同一または異なって、CHまたはN；

$R^4$ が置換基を有していてもよい芳香族基である請求項1記載の化合物またはその塩。

5 3. Xがフッ素原子または塩素原子であり、X'が水素原子である請求項1記載の化合物またはその塩。

4.  $R^1$ および $R^2$ が同一または異なってそれぞれ $C_{1-6}$ アルキルである請求項1記載の化合物またはその塩。

10 5. Qで示される主鎖の原子数1ないし6のスペーサーが、-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>6</sup>- ( $R^6$ は水素原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル) およびハロゲン化されていてもよい2価の $C_{1-6}$ 非環式炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基である請求項1記載の化合物またはその塩。

15 6. Qが-CO-である請求項1記載の化合物またはその塩。

7. Y'で示される主鎖の原子数1ないし5のスペーサーが、-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>6a</sup>- ( $R^{6a}$ は水素原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル) およびハロゲン化されていてもよい2価の $C_{1-6}$ 非環式炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基である請求項1記載の化合物またはその塩。

20 8. Yが結合手または $C_{1-2}$ アルキレンである請求項1記載の化合物またはその塩。

25 9. ...が単結合、 $T^1$ がCH、 $T^2$ がNである請求項1記載の化合物またはその塩。

10.  $R^3$ が水素原子である請求項1記載の化合物またはその塩。

11.  $R^4$ が置換基を有していてもよい単環式芳香族基である請求項1記載の化合

物またはその塩。

12.  $R^4$  が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルおよびハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシから選ばれる置換基を1または2個有していてもよいフェニルである請求項1記載の化合物またはその塩。

5 13.  $R^4$  が置換基を有していてもよい縮合芳香族基である請求項1記載の化合物またはその塩。

14.  $R^4$  が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルおよびハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシから選ばれる置換基を1または2個有していてもよいインドリルである請求項1記載の化合物またはその塩。

10 15. 3-(インドール-3-イル)プロパノイル基のプロパノイル基における2位置換基の立体配置がRである請求項1記載の化合物またはその塩。

16. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン基における3位置換基の立体配置がRである請求項1記載の化合物またはその塩。

15 17. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン基における3位置換基の立体配置がSである請求項1記載の化合物またはその塩。

18. Xが塩素原子、X'が水素原子； $R^1$  および  $R^2$  が同一または異なってそれぞれ  $C_{1-6}$  アルキル；Qが-CO-；Yが  $C_{1-2}$  アルキレン；...が単結合； $T^1$  がCH、 $T^2$  がN； $R^3$  が水素原子； $R^4$  が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルおよびハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシから選ばれる置換基を1または2個有していてもよい縮合芳香族基である請求項1記載の化合物またはその塩。

19. (2R)-N-[(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)メチル]-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-3-(1-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-プロパンアミン；  
25 (2R)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-3-(1-インドール-3-イル)-N-({1-[(1-メチル-1-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジニル}メチル)-1-オキソ-2-プロパンアミン；



(2R)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-N-({1-[(5-クロロ-1-メチル-1-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジニル}メチル)-3-(1-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-プロパンアミン;

- 5 (2R)-1-((3S)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニル)-3-(1-インドール-3-イル)-N-({1-[(1-メチル-1-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジニル}メチル)-1-オキソ-2-プロパンアミン; またはその塩である請求項 1 記載の化合物またはその塩。

20. 請求項 1 記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

- 10 21. 請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

22. ソマトスタチン受容体結合阻害剤である請求項 21 記載の組成物。

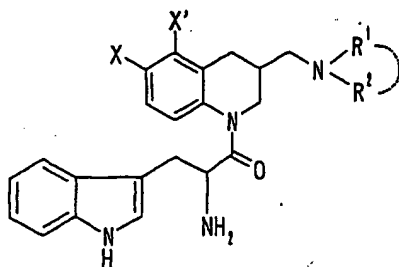
23. ソマトスタチンサブタイプ 2 受容体結合阻害剤である請求項 22 記載の組成物。

- 15 24. ソマトスタチン受容体作動薬である請求項 21 記載の組成物。

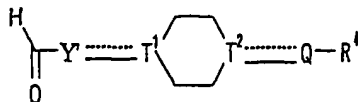
25. ソマトスタチンサブタイプ 2 受容体作動薬である請求項 24 記載の組成物。

26. 糖尿病または糖尿病合併症の予防・治療薬である請求項 21 記載の組成物。

27. 式



- 20 [式中の記号は請求項 1 記載と同意義を示す] で表される化合物またはその塩と、  
式



[式中の記号は請求項 1 記載と同意義を示す] で表される化合物またはその塩とを反応させ、さらに、

i)  $R^3$  がハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルである場合、式:  $R^{3b}CHO$

[式中、 $R^{3b}$  は水素原子またはハロゲン化されていてもよい  $C_{1-5}$  アルキルを示す] で表される化合物を、

ii)  $R^3$  がハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルまたはハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルである場合、式:  $R^{3a}-OH$  [式中、 $R^{3a}$  はハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルまたはハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルを示す] で表される化合物またはその反応性誘導体を、それぞれ反応させることを特徴とする請求項 1 記載の化合物またはその塩の製造方法。

28. ソマトスタチン受容体結合阻害剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

29. 哺乳動物に請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるソマトスタチン受容体結合阻害方法。

30. 糖尿病または糖尿病合併症の予防・治療薬を製造するための、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

31. 哺乳動物に請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病または糖尿病合併症の予防または治療方法。

## SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Amine Compounds

<130> 09417

<150> JP P2000-260890

<151> 2000-08-25

<160> 12

<210> 1

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 1

GGCTCGAGTC ACCATGAGCG CCCCCTCG 28

<210> 2

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 2

GGGCTCGAGC TCCTCAGAAG GTGGTGG 27

<210> 3

<211> 23

<212> DNA

THIS PAGE BLANK (USPTO)

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 3

AAGCATGAAC ACGCCTGCAA CTC 23

<210> 4

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 4

GGTTTTTCAGA AAGTAGTGGT CTT 23

<210> 5

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 5

GGTCGACCTC AGCTAGGATG TTCCCCAATG 30

<210> 6

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

&lt;400&gt; 6

GGTCGACCCG GGCTCAGAGC GTCGTGAT 28

&lt;210&gt; 7

&lt;211&gt; 28

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

&lt;400&gt; 7

GGTCGACACC ATGGACATGG CGGATGAG 28

&lt;210&gt; 8

&lt;211&gt; 26

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

&lt;400&gt; 8

GGTCGACAGT TCAGATACTG GTTTGG 26

&lt;210&gt; 9

&lt;211&gt; 30

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

&lt;400&gt; 9

GGTCGACCTC AACCATGGAC ATGCTTCATC 30

&lt;210&gt; 10

THIS PAGE BLANK (USPO)



<211> 29  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 10  
GGTCGACTTT CCCCAGGCCC CTACAGGTA 29

<210> 11  
<211> 28  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 11  
GGTCGACCAC CATGGAGCCC CTGTTCCC 28

<210> 12  
<211> 26  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 12  
CCGTCGACAC TCTCACAGCT TGCTGG 26

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07198

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D401/14, A61K31/4709, A61P43/00, 3/10, 13/12, 27/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D401/14, A61K31/4709, A61P43/00, 3/10, 13/12, 27/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/52875 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 21 October, 1999 (21.10.99), & JP 2000-226373 A & AU 9952655 A & EP 1070054 A1	1-28
PA	WO 01/25228 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 12 April, 2001 (12.04.01) (Family: none)	1-28

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
26 October, 2001 (26.10.01)Date of mailing of the international search report  
06 November, 2001 (06.11.01)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07198

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 29-31  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions of claims 29-31 fall under the category of "methods for treatment of the human body by therapy".

2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/14, A61K31/4709, A61P43/00, 3/10, 13/12, 27/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/14, A61K31/4709, A61P43/00, 3/10, 13/12, 27/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO. 99/52875 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.) 21. Oct. 1999 (21. 10. 99) & JP 2000-226373 A & AU 9952655 A & EP 1070054 A1	1-28
PA	WO 01/25228 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.) 12. Apr. 2001 (12. 04. 01) (ファミリーなし)	1-28

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 10. 01

国際調査報告の発送日

06.11.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

4P

9159

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 29-31 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲29-31に記載された発明は、人体の治療方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。